



Здоров'я нації — добробут держави

ISSN 2412-4451

# Здоров'я України<sup>®</sup>

## М Е Д И Ч Н А   Г А З Е Т А

№ 1 (470) січень 2020 р.  
Передплатний індекс 35272

www.health-ua.com



Доктор медичних наук, професор  
**Микола Хайтович**

Імуномодуюча та протизапальна  
дія пробіотиків: клінічне значення



Доктор медичних наук, професор  
**Валентина Чоп'як**

Інновації в алергології  
та імунології: різдвяні читання  
у Львові



Кандидат медичних наук  
**Олег Швець**

Використання дієтичних добавок  
у практиці лікаря

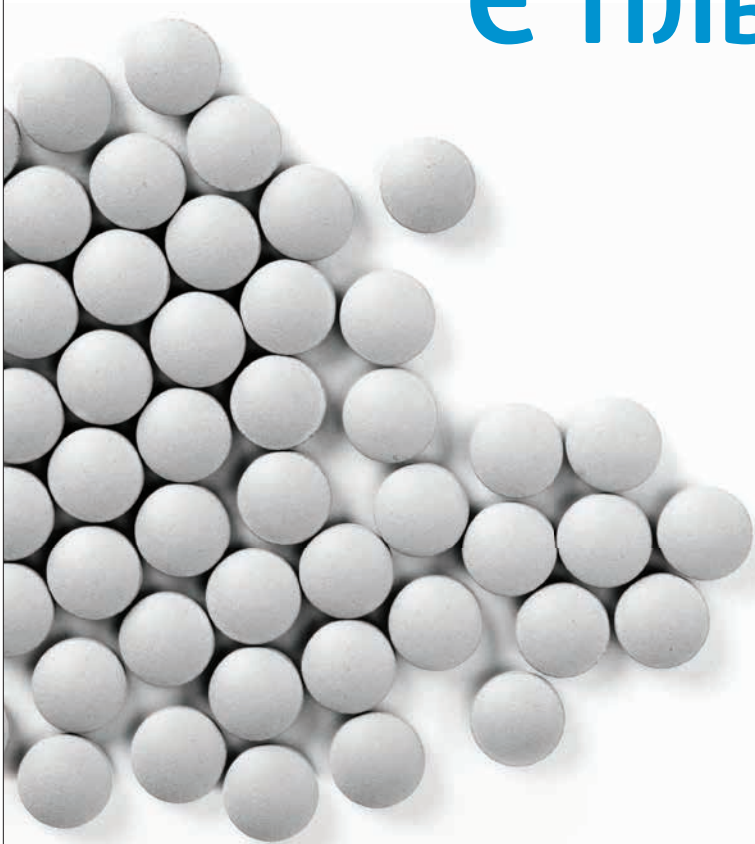


Читайте в рубриці **Гастроентерологія**  
на сторінці **22**

Читайте на сторінці **36**

Читайте на сторінці **9**

## Є тільки одна Віагра,<sup>®</sup> і це Віагра<sup>®</sup> Pfizer



## Зустрічайте НОВУ упаковку



**ВІАГРА® (силденафіл)**, таблетки вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг — 1 або 4 таблетки в упаковці; 100 мг — 1, 2, 4, 8 таблеток в упаковці.

**Коротка інструкція для медичного застосування препарату.**

**Показання.** Препарат Віагра® рекомендується застосовувати чоловікам із еректильною дисфункцією, яка визначається як нездатність досягти або підтримати ерекцію статевого члена, необхідну для успішного статевого акту. Для ефективної дії препарату Віагра® потрібне сексуальне збудження. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза препарату Віагра® становить 50 мг та застосовується у разі необхідності приблизно за годину до сексуальної активності. Залежно від ефективності та переносимості препарату дозу можна збільшити до 100 мг або знизити до 25 мг у таблетках. Максимальна рекомендована доза становить 100 мг. Частота застосування максимальної рекомендованої дози препарату становить 1 раз на добу. Більш детально — див. інструкцію. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або будь-якої з допоміжних речовин препарату. Одночасне застосування із донорами оксиду азоту (такими як амілінітри) або нітратами у будь-якій формі протипоказане, оскільки відомо, що силденафіл має вплив на шляхи метаболізму оксиду азоту/циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) та потенціює гіпотензивний ефект нітратів. Одночасне застосування інгібіторів ФДЕ5 (у тому числі силденафілу) зі стимуляторами гуанілатциклази, такими як ріоцигуат, протипоказане, оскільки може призвести до симптоматичної гіпотензії. Стани, при яких не рекомендована сексуальна активність (наприклад, тяжкі серцево-судинні розлади, такі як нестабільна стенокардія або серцева недостатність тяжкого ступеня). Втрата зору на одне око внаслідок неартеріальної передньої ішемічної невропатії зорового нерва незалежно від того, пов'язана ця патологія із попереднім застосуванням інгібіторів ФДЕ5 чи ні. Наявність таких захворювань, як порушення функції печінки тяжкого ступеня, артеріальна гіпотензія (артеріальний тиск нижче 90/50 мм рт. ст.), нещодавно перенесений інсульт або інфаркт міокарда та відомі спадкові дегенеративні захворювання сітківки, такі як пігментний ретиніт (невелика кількість таких пацієнтів має генетичні розлади фосфодіестераз сітківки), оскільки безпека силденафілу не досліджувалася у таких підгрупах пацієнтів. **Побічні реакції.** Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, як головний біль, приливи крові до обличчя, диспепсія, закладеність носа, запаморочення, нудота, приливи жару, порушення зору, порушення сприйняття кольору та затьмарення зору. Більш детально — див. інструкцію. **Особливості застосування.** Оскільки сексуальна активність супроводжується певним ризиком з боку серця, до початку

будь-якого лікування еректильної дисфункції лікар має оцінити стан серцево-судинної системи пацієнта. Засоби для лікування еректильної дисфункції, у тому числі й силденафіл, слід призначати з обережністю пацієнтам із анатомічними деформаціями пеніса (такими як ангуляція, кавернозний фіброз або хвороба Пейроні), або пацієнтам зі станами, що сприяють розвитку пріапізму. Більш детально — див. інструкцію. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** При дослідженні in vitro силденафіл — слабкий інгібітор ізоформ цитохрому Р450. Дослідження in vivo: силденафіл має вплив на метаболізм оксиду азоту/циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), було встановлено, що цей препарат потенціює гіпотензивну дію нітратів, тому його одночасне застосування з донорами оксиду азоту або з нітратами в будь-якій формі протипоказане. Більш детально — див. інструкцію. **Фармакологічні властивості.** Силденафіл є потужним та селективним інгібітором цГМФ-специфічної фосфодіестерази 5 (ФДЕ5) у кавернозних тілах, де ФДЕ5 відповідає за розпад цГМФ. Більш детально — див. інструкцію. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для медичного застосування та проконсультуватись з лікарем.

Інформація для лікарів і фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики.

Реєстраційні посвідчення № UA/0313/01/02 та UA/0313/01/03 від 26.02.2018.

За додатковою інформацією звертайтеся до:  
Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні:  
03038, м. Київ, вул. Амосова, 12.

Бізнес-центр «Горизонт парк», тел.: (044) 391-60-50.

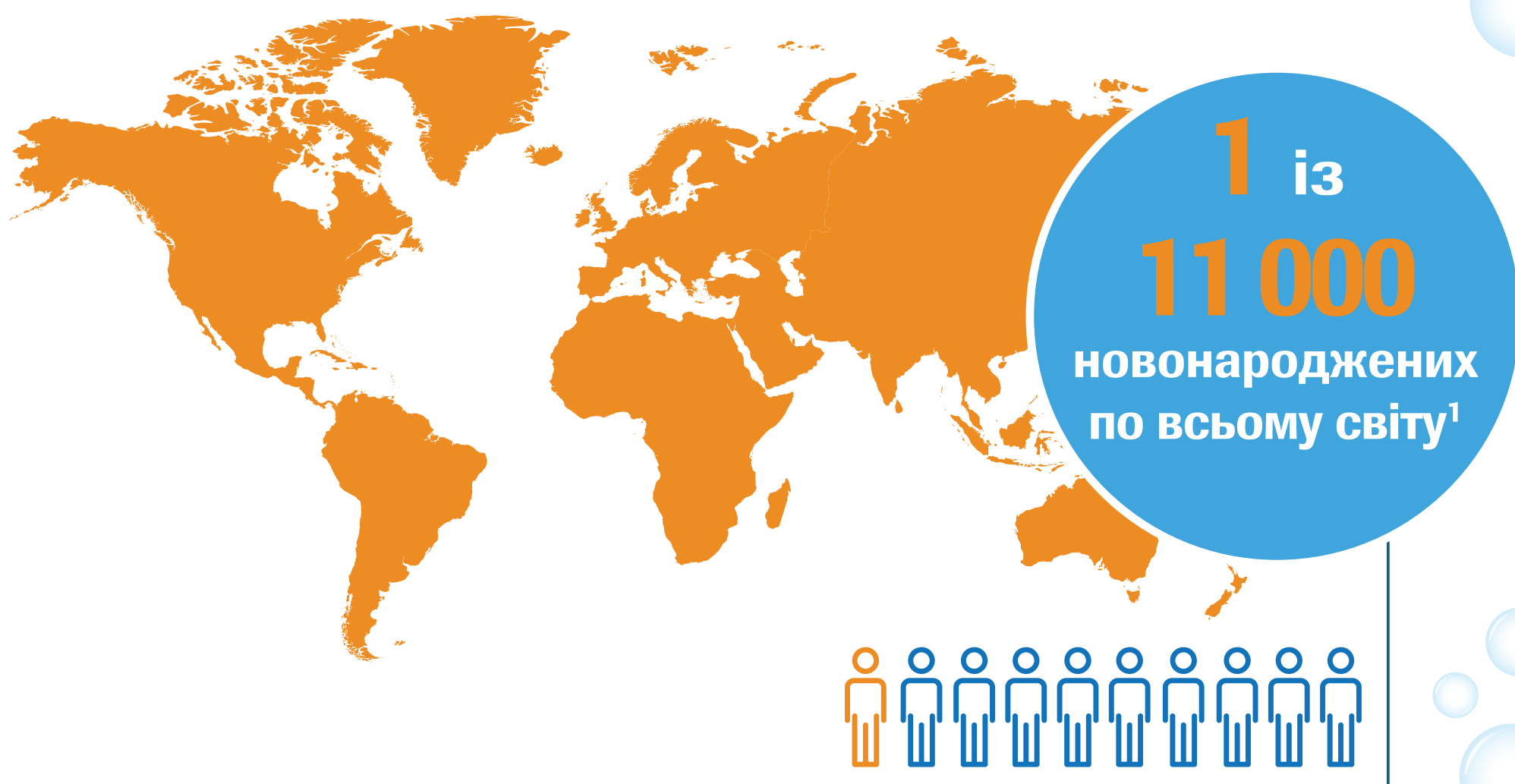
PP-VIA-UKR-0010

Таблетки Віагри, вкриті плівковою оболонкою блакитного кольору, у формі діаманту, із заокругленими краями, з тисненням «Pfizer». Таблетку зображено не в натуральний розмір. Всі інші таблетки зображено лише з ілюстративною метою.

# Що нам відомо про спінальну м'язову атрофію?

**Спінальна м'язова атрофія (СМА) – це найчастіша причина дитячої смертності від спадкових захворювань<sup>1-2</sup>**

**СМА вражає приблизно...**



**СМА зазвичай діагностується у дитячому віці та протікає з порушенням руху, дихання, ковтання, функцій інших органів та систем<sup>1-8</sup>**

**СМА — захворювання всього тіла<sup>1-8</sup>**

**Література:** 1. Belter L. et al. Journal of Neuromuscular Diseases 5, 2018;167-176. 2. Bowerman et al. Disease Models & Mechanisms, 2017;(10):943-954. 3. Артеменко В. Ю., Плотная Е. В. Journal of Perioperative Medicine, Jan. 2018, Vol. 1, № 1. 4. C. Simone et al. Cell. Mol. Life Sci. (2016) 73:1003-1020. 5. S. Rudnik-Schoë Neborn et al. Muscle Nerve 42: 144-147, 2010. 6. G. Hamilton & T.H. Gillingwater. Trends in Molecular Medicine, Jan. 2013, Vol. 19, № 1. 7. F. C. Nery et al. Neurol Genet 2019;5:e353. 8. E. Mercuri et al. Neuromuscular Disorders 28 (2018) 103-115.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів або спеціалістів охорони здоров'я. Повідомити про побічні явища під час лікування препаратом ТОВ «Рош Україна» або поскаржитися на якість препарату ви можете за контактними реквізитами офісу або на електронну адресу [ukraine.safety@roche.com](mailto:ukraine.safety@roche.com). Запит медичної інформації про продукти ТОВ «Рош Україна» ви можете надіслати на електронну адресу: [ukraine.medinfo@roche.com](mailto:ukraine.medinfo@roche.com)

ТОВ «Рош Україна», м. Київ, 04070, вул. П. Сагайдачного, 33. Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 304. [www.roche.ua](http://www.roche.ua)

**Roche**



# Ведення хворих на спінальну м'язову атрофію: час для реальних змін

Вирішення проблеми лікування рідкісних нервово-м'язових захворювань (PHM3) та інших орфанних патологій є вкрай важливим для досягнення високого рівня медичної допомоги в Україні та відповідності національної системи охорони здоров'я європейським стандартам. Минулого року наприкінці осені в м. Києві відбувся круглий стіл «Пілотна мережа мультидисциплінарних команд на прикладі спінальної м'язової атрофії. Шлях до інтеграції в європейську мережу референтних центрів (ERN)», у ході якого обговорювали ініціативу щодо створення національної мережі з мультидисциплінарних груп фахівців із PHM3. Участь у заході взяли науковці та лікарі різних спеціальностей, а також представники благодійного фонду «Діти зі спінальною м'язовою атрофією».

**СМА — ураження рухових нейронів або мультиорганне захворювання?**



Із програмною доповіддю «Спінальна м'язова атрофія (СМА) в Україні: реалії та перспективи» виступив науковий співробітник ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» (м. Харків), кандидат медичних наук Андрій Валерійович Шатіло.

– У нещодавно виданих міжнародних рекомендаціях із діагностики та лікування СМА (Mercuri E. et al., 2018) це захворювання визначають як складний генетично-детермінований розлад, який має багато різних клінічних аспектів і тому має розглядатися виключно з позицій мультидисциплінарного підходу. Сьогодні парадигма ведення пацієнтів зі СМА істотно змінюється. Якщо ще донедавна родини пацієнтів були змушені самі координувати обстеження дитини та візити до лікарів, то згідно із сучасними рекомендаціями цю функцію має взяти на себе так званий лікар-координатор – зазвичай це дитячий невролог, який глибоко обізнаний із перебігом і потенційними наслідками цієї патології. Це дасть змогу здійснювати моніторинг прогресування різних патологічних процесів у структурі захворювання та своєчасно призначати превентивне лікування, якщо воно, звісно, можливе.

При підозрі на СМА наразі рекомендується обов'язкове виконання молекулярно-генетичного аналізу для верифікації діагнозу. Генетичний дефект (делеція чи мутація) локалізується на хромосомі 5q із залученням SMN1, що кодує білок SMN (survival motor neuron – білок виживаності мотонейронів), у край необхідний для нормального розвитку та функціонування. В основу клінічної класифікації СМА (табл.) покладено вік дебюту та ступінь тяжкості перебігу (Wang C.H. et al., 2007); вона не враховує кореляцію з даними генетичного аналізу. Частіше трапляються 1 та 2 типи захворювання.

| Таблиця. Клінічна класифікація СМА |                             |                                            |                      |
|------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------|----------------------|
| Тип СМА                            | Вік дебюту                  | Максимум рухових функцій                   | Тривалість життя     |
| I (тяжкий)                         | 0-6 міс                     | Сидіння ніколи не досягається              | <2 років             |
| II (проміжний)                     | 7-18 міс                    | Стояння ніколи не досягається              | >2 років             |
| III (легкий)                       | >18 міс                     | Впевнено стоять, часто ходять              | Може бути нормальною |
| IV (доросла форма)                 | Друга чи третя декада життя | Мало відрізняється від такого в «здорових» | Нормальна            |

На сьогодні в реєстрі благодійного фонду «Діти зі СМА» налічується 244 пацієнти. Звісно, це не остаточне число, адже державного реєстру хворих на СМА в Україні немає. Відповідно до даних зазначеного реєстру, 23% українських пацієнтів мають 1 тип СМА, 50% – 2 тип, 18% – 3 тип і в 4% тип не визначено.

Найпоширенішими призначеннями для «лікування» СМА в Україні й досі залишаються полівітаміни групи В, полівітаміни на основі карнітину, нейромідин, АТФ, триметилгідразиній пропіонат, кортексин, іглорефлексотерапія, електростимуляція, масаж тощо. Водночас міжнародні консенсуси з ведення пацієнтів зі СМА рекомендують такі методи немедикаментозної терапії:

• фізична терапія (терапія активними й пасивними рухами);

- інвазивна та неінвазивна вентиляція легень;
- трахео- чи гастростомія для забезпечення безпечного й адекватного нутритивного та водного балансу;
- вакцинація;
- паліативна хірургічна корекція (в тому числі сколіозу), використання ортезів, протезування;
- мобілізація (мотоколяски).

Лікар-координатор, який веде пацієнта зі СМА, координує отримання ним інтенсивної терапії, фармакотерапії, пульмонологічного й ортопедичного лікування, контролює харчування, стан шлунково-кишкового тракту та кісток, нейро-м'язові аспекти реабілітації та визначає пріоритетні дії в разі ураження інших органів (рис.).



Рис. Ведення пацієнтів зі СМА

Стратегія сучасної фармакотерапії спрямована на підвищення рівня білка SMN. Принципово цього можна досягти або шляхом заміни гена з використанням вірусного вектора для доставки в клітини функціонального гена SMN1 (експериментальний препарат AVXS-101), або шляхом модифікації сплайсингу гена SMN2 для посилення синтезу функціонального білка SMN. Другий шлях видається реалістичнішим: наразі у світі вже зареєстрований препарат нусинерсен, який вводиться інтратекально та збільшує рівень SMN у центральній нервовій системі (ЦНС). На фінальних стадіях клінічних досліджень перебуває інший інноваційний препарат – рсідіплам, який на відміну від нусинерсену зумовлює збільшення рівня SMN як у ЦНС, так і на периферії. При цьому рсідіплам являє собою низькомолекулярну сполуку, ключовою перевагою якої є можливість перорального прийому.

**Мультиорганне захворювання потребує мультидисциплінарного підходу**



Про принципи роботи ERN (European Reference Networks – Європейські довідкові мережі) із лікування рідкісних складних захворювань у форматі відеозвернення учасникам круглого столу розповів член Наглядової ради ERN, директор Інституту рідкісних хвороб Болгарії, професор Румен Стефанов.



– Потреба в створенні експертних центрів із питань рідкісної патології не викликає жодних сумнівів, адже на сьогодні відомо про існування більш ніж 6 тис. таких захворювань. Загалом у Європейському Союзі (ЄС) на рідкісні складні захворювання страждає як мінімум 1 особа з близько 30 млн. При цьому пацієнтів з одним певним рідкісним захворюванням дуже мало й так само мало експертів із саме цієї специфічної патології. Тому в ЄС створена система ERN – це віртуальні мережі за участю медичних працівників по всій Європі. Вони спрямовані на боротьбу зі складними чи рідкісними захворюваннями та станами, що потребують високоспеціалізованого лікування й концентрації знань і ресурсів. Ведення пацієнта в рамках системи ERN являє собою приклад реалізації мультидисциплінарного підходу.

Щоб переглянути діагноз і лікування пацієнта, координатори ERN скликають віртуальні консультативні ради медичних фахівців із різних дисциплін і віддано обговорюють кожний конкретний випадок, використовуючи спеціалізовану ІТ-платформу та засоби телемедицини. Використання сучасних засобів комунікації в поєднанні з можливостями цифрових технологій (eHealth) заощаджують ресурси, дають лікарям змогу краще аналізувати дані, обмінюватися досвідом із питань оптимізації діагностики, лікування та догляду за хворими з фахівцями з різних країн. Це дозволяє пацієнтам отримувати потрібні консультації та лікування без необхідності виїжджати в іншу країну.

Крім того, ERN полегшують обмін знаннями та досвідом, проведення клінічних досліджень, процеси підготовки й підвищення кваліфікації фахівців, складання методичних настанов.

Ініціатива щодо створення та функціонування ERN належить країнам-членам ЄС. Рада країн-членів ЄС є офіційним органом, що уповноважений схвалювати та припиняти членство в мережах. Рада має представників у всіх країнах ЄС і Європейської економічної зони.

Наразі існує вже 24 референтні мережі, котрі спеціалізуються на різних захворюваннях. Загалом мережа ERN включає більш ніж 30 лікарень і 900 відділень. У рамках цієї мережі надана медична допомога тисячам пацієнтів, і організація процесу постійно вдосконалюється. Так, під час IV конференції ERN, що відбулася в м. Брюссель (Бельгія) 21-22 листопада 2018 р., країни-члени прийняли 18 індикаторів якості, що дають змогу здійснювати об'єктивний моніторинг діяльності включених до мережі центрів.



Із пропозицією про утворення осередків, що опікуватимуться наданням хворим мультидисциплінарної допомоги, виступив президент Харківського благодійного фонду «Діти зі СМА» Віталій Миколайович Матюшенко.

– У Європі функціонує Мережа мультидисциплінарних команд, яка надає медичну допомогу пацієнтам із PHM3 (ERN Euro-NMD) і допомагає долати бар'єри на шляху до її отримання. Поряд із лікарями

Продовження на стор. 4.



# Ведення хворих на спінальну м'язову атрофію: час для реальних змін

Продовження. Початок на стор. 3.

активну участь у роботі цієї мережі беруть і пацієнтські організації, що об'єднують хворих на РНМЗ і членів їхніх родин. Безумовно, такий підхід є раціональним й у випадку СМА. Мультидисциплінарні команди – це колективи експертів із різних сфер, які тимчасово утворюються для забезпечення колегіальності рішень й узгодженості дій під час надання консультаційних послуг, керуючись індивідуальним планом роботи для дітей і дорослих, хворих на СМА. Мета роботи мультидисциплінарних команд полягає в наданні комплексної медичної допомоги хворим на СМА та створенні її пілотної недержавної моделі. Членами такої команди стають працівники лікувальних, наукових, громадських, державних установ, які бажають зробити свій внесок у справу допомоги хворим на СМА. Роботу мультидисциплінарної команди організовує лікар-невролог на підставі комплексної оцінки проблем пацієнта, колегіальності в прийнятті рішень і пріоритетності проблем, які підлягають корекції, використовуючи пацієнт- і проблемно-орієнтований підхід. До складу такої команди також входять педіатр, психолог, фізіотерапевт, дієтолог, ортопед і реаніматолог.

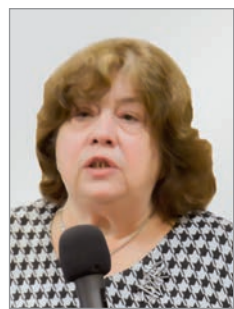
У рамках реалізації пілотної мережі в Україні пропонується створити мережу мультидисциплінарних команд з осередками в Харкові, Києві, Львові, Запоріжжі, Одесі (з подальшим залученням нових членів). Керування роботою мережі та вирішення організаційних питань здійснюватиме експертна комісія, збори якої скликатимуться за потребою. До її складу будуть включені представники благодійного фонду «Діти зі СМА», в тому числі медичної ради та волонтери з числа експертів. Утворити таку мережу в Україні пропонується у 2020 р., а згодом отримати запрошення на співпрацю з ERN Euro-NMD.

Для успішного функціонування мережі мультидисциплінарних команд необхідні такі складові:

- організаційна – наявність ініціативних осередків, однодумців, зацікавлених осіб;
- функціональна – здатність надавати мультидисциплінарну допомогу пацієнтам зі СМА завдяки знанням, досвіду, технічному забезпеченню, доступу до технологій, комунікаційній інтероперабельності (здатність системи взаємодіяти та функціонувати з іншими системами без обмеження доступу й реалізації);
- фінансова – наявність стабільного фінансування для підтримки діяльності базового рівня, розвитку й удосконалення;
- законодавча – забезпечення правової підтримки на місцевому рівні, на рівні держави, а також міжнародна інтеграція для успішного результату.

Українська мережа мультидисциплінарних команд створюється з метою подальшої інтеграції до ERN і розширення доступу пацієнтів та лікарів до інформаційних ресурсів і підвищення ефективності допомоги громадянам України, хворим на СМА й інші РНМЗ.

## Мультидисциплінарний підхід починається з точного діагнозу



Про стан діагностики СМА в Україні розповіла **завідувач лабораторії геноміки людини Інституту молекулярної біології та генетики НАН України (м. Київ), доктор біологічних наук, професор Людмила Аврамівна Лівшиць.**

– СМА є генетично детермінованим захворюванням, тому генетична діагностика з точним визначенням мутацій і консультація лікаря-генетика є принципово важливими, особливо в контексті розвитку фармакогенетики та розроблення інноваційних засобів таргетної терапії.

СМА – це захворювання з класичним аутосомно-рецесивним типом успадкування, при якому хворі діти народжуються в абсолютно здорових батьків, у родоводі яких ніколи не було хворих. Здорові батьки

дитини зі СМА є гетерозиготними носіями рецесивного патологічного гена, й ризик повторного народження в них хворої дитини становить 25%. Тому дедалі актуальнішим видається питання про скринінг гетерозиготних носіїв патологічних генів або скринінг новонароджених із метою вчасного лікування.

У середньому 1 людина на 50-60 осіб є гетерозиготним носієм гена СМА. За даними досліджень, проведених на базі відділу геноміки людини Інституту молекулярної біології та генетики НАН України, в нашій країні цей показник сягає 1:31 (2,24% популяції) (Солов'єв О. і соавт., 2013).

Слід зазначити, що Україна була однією з перших країн, у якій було започатковано дослідження та діагностика СМА. Зокрема, в рамках наукових досліджень на базі Інституту молекулярної біології та генетики НАН України проводилася пренатальна діагностика СМА з використанням аналізу делеції 7-го екзону гена telSMN (у матеріалі плода) та встановлення гетерозиготного носійства мутантного гена. Згодом були розроблені модифіковані методики аналізу кількості копій гена SMN2 з використанням кількісної полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі, що має значення для прогнозу перебігу захворювання. Наразі одним із найперспективніших методів генетичного аналізу при СМА можна вважати високочутливу методику мультиплексної лігазозалежної зондової ампліфікації (MLPA), що дає змогу визначити делеції та копійність генів SMN1 і SMN2. Методику MLPA сьогодні широко використовують за кордоном, особливо з метою скринінгу СМА: такі пілотні проекти вже реалізуються в США, Ізраїлі, Німеччині та Росії. В Україні вже працюють лабораторії ДНК діагностики, у яких виконується практично весь комплекс молекулярно-генетичних досліджень, доцільних у ході діагностики СМА.

Отже, генетичне дослідження є золотим стандартом у діагностиці СМА. Визначення специфічної мутації має важливе значення для прогнозу перебігу СМА, з'ясування статусу носійства, пренатальної та перимплантативної діагностики в родині хворого та вибору засобів терапії.



Досвідом генетичних досліджень при підозрі на СМА поділилася **керівник лабораторії генетичних досліджень, провідний науковий співробітник ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» (м. Львів), доктор біологічних наук Галина Василівна Макух.**

– СМА є однією з найчастіших причин дитячої смертності від спадкових захворювань, однак останніми роками завдяки значним успіхам у фармакогенетиці в цих пацієнтів з'явилася надія на лікування. Поширеність СМА в Україні загалом зіставна з такою у світі: в середньому з цим захворюванням народжується 1 дитина на 6-11 тис. Як відомо, СМА зумовлена мутаціями чи делеціями в гені SMN1, які призводять до недостатнього вироблення функціонально активного білка SMN, що має критичне значення для виживаності мотонейронів, а також впливає на периферичні органи та тканини. Наразі відзначається висока затребуваність дородової діагностики СМА в родині, у яких уже були випадки народження дітей із цим захворюванням.

Нами було проведено дослідження з молекулярно-генетичним визначенням частоти гомозиготних делецій 7-го та 8-го екзонів гена SMN у пацієнтів високого ризику СМА (n=480). За результатами молекулярно-генетичного дослідження, делеція 7-го та 8-го екзонів гена SMN1 була виявлена у 29,4% випадків, делеція 7-го екзону гена SMN1 – у 3,1%, делеція 7-го та 8-го екзонів гена SMN2 – у 4,5% пацієнтів. У 219 пацієнтів делецій виявлено не було. Завдяки молекулярно-генетичному аналізу, що підтвердив наявність гомозиготних делецій екзонів 7-го та 8-го гена SMN1, удалося верифікувати діагноз СМА в 172 пацієнтів різних вікових категорій.

СМА – дуже гетерогенне захворювання, його перебіг може бути нетиповим. Багато в чому це залежить від кількості копій гена SMN2 у конкретного пацієнта: «залишкова» кількість білка SMN, що ними виробляється, зумовлює легший перебіг захворювання. Білок SMN міститься в усіх клітинах організму. Знижений рівень білка SMN у ЦНС і периферичних тканинах є основою патогенезу СМА. Проте доведено, що рівень білка SMN також знижується й у скелетних м'язах, клітинах крові (тромбоцитах, ретикулоцитах, еритроцитах, гранулоцитах, мононуклеарах) і фібробластах у пацієнтів зі СМА порівняно зі здоровими особами в групах контролю. Використання інноваційних препаратів, які підвищують рівень білка SMN у різних органах і системах організму, відкриває нові підходи до комплексного лікування пацієнтів зі СМА.



\*\*\*

Під час роботи круглого столу були заслухані численні виступи науковців і клініцистів, а також відбулися активні професійні дискусії. Учасники заходу висловили думки з приводу створення та різних аспектів функціонування майбутньої мережі мультидисциплінарних команд із ведення пацієнтів зі СМА. Так, **Валентин Олександрович Рогозинський від імені колективу кафедри дитячої хірургії та ортопедії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ)** представив доповідь, присвячену спінальній патології (зокрема, сколіозу) в пацієнтів зі СМА, що пересуваються на інвалідних візках, розкривши її на конкретних клінічних прикладах. **Завідувач Центру надання паліативної допомоги м. Києва, лікар-анестезіолог Ігор Петрович Трофімов** порушив важливе питання про налагодження паліативної допомоги пацієнтам зі СМА та співпрацю з їхніми сім'ями. **Завідувач кафедри дитячої неврології та медико-соціальної реабілітації Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика (м. Київ), директор ДЗ «Український медичний центр реабілітації дітей з органічними ураженнями нервової системи», кандидат медичних наук Володимир Юрійович Мартинюк** висловився з приводу законодавчих підстав функціонування мережі. **Доцент кафедри дитячої неврології НМАПО ім. П.Л. Шупика, кандидат медичних наук Вікторія Олександрівна Свистильник** підкреслила важливість державного фінансування сучасної медичної допомоги дітям зі СМА та навчання лікарів особливостям лікувальної роботи з цими пацієнтами, а також розповіла про підготовленість до участі в роботі мережі мультидисциплінарних команд колективу Київської міської дитячої клінічної лікарні № 1. **Провідний науковий співробітник відділення психоневрології для дітей із перинатальною патологією й органічними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ), кандидат медичних наук Олександр Олександрович Мірошніков** висловив від імені керівництва закладу готовність приєднатися до такої мережі, а також поділився досвідом міждисциплінарного ведення та реабілітації дітей із тяжкими РНМЗ, зокрема зі СМА.

Підготувала **Ангела Томічева**

Матеріал підготовлено за сприяння ТОВ «Рош Україна», м. Київ, 04070, вул. П. Сагайдачного, 33.  
Тел.: +380 (44) 354 30 40,  
факс: +380 (44) 354 30 40.  
www.roche.ua

UA/RISD/2001/0002



## РЕЗОЛЮЦІЯ круглого столу «Пілотна мережа мультидисциплінарних команд на прикладі СМА. Шлях до інтеграції в ERN»

25 жовтня 2019 року, м. Київ

Учасники круглого столу – медичні працівники, профільні спеціалісти, науковці, представники Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування, інші зацікавлені сторони та представники пацієнтської організації «Діти зі СМА», що репрезентує пілотний проект мультидисциплінарної команди для лікування СМА, ставлять за мету об'єднати творчий потенціал для поглиблення знань, обміну досвідом, практичного впровадження найсучасніших методів лікування, діагностики та профілактики СМА й інших РНМЗ.

**Заслухавши** доповіді міжнародних і вітчизняних експертів, лікарів, представників пацієнтської організації, органів законодавчої влади, а також зацікавлених сторін.

**Враховуючи** чинне законодавство та міжнародні зобов'язання України, задекларований рух нашої держави до ЄС, пропозиції учасників круглого столу.

**Беручи до уваги** рекомендації Ради Європи та послання Європейської Комісії до Європейського Парламенту щодо рідкісних захворювань, досвід чинної європейської мережі референтних центрів (ERN) і мультидисциплінарних команд.

### Спираючись на:

- наявний в Україні досвід медичної допомоги пацієнтам зі СМА й іншими РНМЗ і профілактики

спадкової патології, індивідуалізації засобів первинної, вторинної та третинної медичної допомоги та профілактики;

- усвідомлення, що соціальний ефект виникне лише при поєднанні зусиль усіх – учених і лікарів, батьків і, найголовніше, держави, котрі вкладуть свої знання та сили у створення мережі для подолання кризової ситуації у сфері допомоги пацієнтам зі СМА й іншими РНМЗ;
- сучасний етап реалізації пілотного проекту «Мультидисциплінарна команда для СМА».

**Визнаючи** необхідність створення мережі мультидисциплінарних команд, які враховують потреби пацієнтів із РНМЗ, а також розроблення державної політики (програми) медичної допомоги пацієнтам зі СМА й іншими РНМЗ, у тому числі для подальшої інтеграції України в ERN.

### Вирішили:

1. Організувати національну мережу з мультидисциплінарних груп фахівців зі СМА шляхом утворення насамперед осередків у Києві, Львові, Одесі, Запоріжжі, котрі мають стати основою для створення відповідної державної програми, підписавши меморандум про наміри.
2. Створити Наглядову раду зазначеної мережі.
3. Узяти за основу положення про мультидисциплінарні команди терміном на 1 рік або

до виникнення суттєвих зауважень (внесення правок за методом узгодження сторонами).

4. За участю представників усіх зацікавлених сторін – органів державної влади, науковців, міжнародних і пацієнтських організацій, бізнесу, незалежних експертів – визначити шляхи фінансування, функціонування, стабільність, законодавчу й адміністративну підтримку та до 01.12.2019. узгодити дорожню карту створення та розвитку мережі.

5. Внести на розгляд Міністерства охорони здоров'я України пропозиції щодо затвердження та впровадження системи надання допомоги пацієнтам із РНМЗ на прикладі СМА для задоволення потреб пацієнтів із цими захворюваннями на максимальному рівні сучасних знань.

6. Внести пропозицію до Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування про зміни до законодавства України в частині гармонізації із законодавством ЄС, що дасть змогу приєднатися до ERN.

7. Презентувати напрацювання харківської мультидисциплінарної команди на тренінгу 02.11.2019 в Харкові.

8. Резолюцію направити всім зацікавленим сторонам і докласти зусиль для її виконання.

Прийнято більшістю на засіданні круглого столу.



## ОПЕРАТИВНО ПРО ГОЛОВНЕ

### НОВОСТИ FDA

#### FDA одобрило препарат для лечения HER2-положительного прогрессирующего рака грудной железы

23 декабря 2019 г. Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (The U.S. Food and Drug Administration – FDA) выдало разрешение на маркетинг по ускоренной процедуре препарата Энхерту/Enhertu (фам-трастузумаб дерукстефан-пхкі) для лечения взрослых с неоперабельным или метастатическим HER2-положительным раком грудной железы (РГЖ), получивших лечение двумя или более предшествующими схемами терапии на основе направленных на рецепторы эпидермального фактора роста человека (HER2) препаратов.

Энхерту – это конъюгат антитела, нацеленный на HER-2 и ингибиторы топоизомеразы. Препарат избирательно связывается с рецепторами HER-2, обуславливающими рост и распространение злокачественного новообразования, и доставляет раковым клеткам токсичный для них ингибитор топоизомеразы.

HER2-положительный РГЖ – это тип РГЖ, который дает положительный результат теста на белок, называемый рецептором эпидермального фактора роста человека-2 (HER-2), способствующим росту раковых клеток. Приблизительно в каждом 5-м случае РГЖ имеется мутация гена в раковых клетках, вызывающая избыток белка HER-2. HER2-положительный РГЖ – это агрессивный тип РГЖ.

Утверждение препарата было основано на результатах клинического испытания, в котором приняли участие 184 пациентки с HER2-положительным неоперабельным и/или метастатическим РГЖ, получившие ≥2 анти-HER2 препарата. До начала приема Энхерту пациентки получали от 2 до 17 препаратов для лечения рака. В клиническом испытании пациентки получали Энхерту каждые 3 нед, исследование опухоли методами визуализации проводили каждые 6 недель. Общий уровень ответа в клиническом исследовании с участием 184 женщин с HER2-положительным РГЖ составил 60,3% при средней продолжительности ответа 14,8 мес.

Наиболее частыми побочными эффектами для принимающих Энхерту были тошнота, усталость, рвота, алопеция, запор, снижение аппетита, анемия, снижение количества нейтрофилов, диарея, лейкопения, кашель и снижение количества тромбоцитов. Последнее является потенциально серьезным и распространенным побочным эффектом, как описано в руководстве по лечению. Пациенты, получающие Энхерту, могут подвергаться повышенному риску развития дисфункции левого желудочка, которая возникает, когда сердце не может эффективно перекачивать кровь в организм, как это было видно с другими HER2-направленными методами лечения РГЖ. Препарат производит компания Daiichi Sankyo.

Официальный адрес FDA: [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

показателей профилактики холеры и борьбы с ней в основных очагах этого заболевания в мире, таких как Гаити, Сомали и Демократическая Республика Конго (ДРК).

По данным, полученным от 34 стран, в 2018 г. холерой заболело 499 447 человек, умерло – 2990. Собранные ВОЗ данные говорят о том, что, хотя в ряде стран продолжают возникать вспышки холеры, в целом динамика заболеваемости позволяет говорить о заметной тенденции снижения уровня передачи инфекции. Эта тенденция продолжилась и в 2019 году.

В 2018 г. в 11 стран было отправлено почти 18 млн доз пероральной вакцины против холеры (ПВХ). После создания глобального запаса ПВХ в 2013 г. в разные страны мира было поставлено почти 60 млн доз. «ГАВИ, Альянс по вакцинам» предоставил финансирование для закупки вакцин и проведения глобальных кампаний за вакцинацию.

В октябре 2017 г. Глобальная целевая группа по борьбе с холерой приступила к реализации глобальной дорожной карты для эффективной долгосрочной борьбы с холерой и ее элиминации. Поставлена цель к 2030 г. сократить смертность от холеры на 90% и прекратить передачу в 20 странах. Стратегия задает ориентиры для разработки национальных планов действий по трем ключевым направлениям борьбы с холерой:

- раннее выявление и оперативные действия в связи со вспышками для ограничения их распространения;

- многосекторальный подход, объединяющий такие аспекты, как эпиднадзор, вакцинация, мобилизация местного населения, а также водоснабжение, санитария и гигиена, для профилактики холеры в проблемных районах эндемичных стран;

- эффективный механизм координации усилий по технической поддержке, мобилизации ресурсов и налаживанию партнерств на местном и глобальном уровнях.

В новом докладе отмечается, что ряд стран, в том числе Замбия, Южный Судан, Танзания, Сомали, Бангладеш и Нигерия, значительно продвинулись в разработке национальных планов действий в рамках стратегии глобальной дорожной карты.

Совместно с партнерами ВОЗ оказывает министерствам здравоохранения поддержку в осуществлении незамедлительных и долгосрочных мер по борьбе с холерой, в том числе в области эпиднадзора, мер реагирования на вспышки и профилактических мероприятий, таких как ПВХ и информирование о риске.

В 2018 г. страновые бюро ВОЗ экстренно реагировали на крупные вспышки в таких странах, как ДРК, Нигерия, Уганда, Йемен, Замбия и Зимбабве. ВОЗ также помогла Гаити, Объединенной Республике Танзания (Занзибар) и Замбии в переходе от реагирования на вспышки к долгосрочной работе по контролю и элиминации холеры.

Холера – это острая диарейная инфекция, возникающая при употреблении пищевых продуктов или воды, зараженных бактерией *Vibrio cholerae*. Холера поражает как детей, так и взрослых и при отсутствии лечения может привести к смертельному исходу за считанные часы. По оценкам ВОЗ, ежегодно от 1 до 4 млн человек заражаются холерой и порядка 143 тыс. человек становятся жертвой этой болезни.

Официальный адрес ВОЗ: [www.who.int](http://www.who.int)

Подготовила **Ольга Татаренко**



# Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

## Шановні читачі!

Передплатити наші видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

### Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку.
- При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для вас спосіб: тел./факс відділу передплати: +380 (44) 364-40-28 (29); поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2, електронною поштою: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – 35272

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 3 місяці – 405 грн
- на 6 місяців – 810 грн
- на 12 місяців – 1620 грн

### НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»

03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.

e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)

ЄДРПОУ 38419790, П/р UA743510050000026000628915800

у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

## Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – 89326

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 380 грн,

на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – 37635

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 380 грн,

на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хімотерапія»

Передплатний індекс – 37634

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 475 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – 37638

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 380 грн,

на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – 37632

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 380 грн,

на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – 37639

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 570 грн,

на півріччя – 285 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – 37633

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 380 грн,

на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – 37631

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 380 грн,

на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»

Передплатний індекс – 49561

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 380 грн,

на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – 86683

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 380 грн,

на півріччя – 190 грн

### НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.

Тел./факс відділу передплати +380 (44) 364-40-28 (29);

e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)

ЄДРПОУ 38419785, П/р UA253510050000026007628853200

у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

### НАША АДРЕСА:

«Видавничий дім

«Здоров'я України»,

03035, м. Київ,

вул. Генерала Шаповала, 2

Відділ передплати:

тел.: + 380 (44) 364-40-28,

e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)

[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

Другий номер  
«Медичної газети  
«Здоров'я України»  
з 2003 року

[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

## АНОНС



Національна академія медичних наук України  
ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова  
НАМН України»

ГО «Товариство офтальмологів України»

## Науково-практична конференція з міжнародною участю Філатовські читання 2020

21-22 травня, м. Одеса

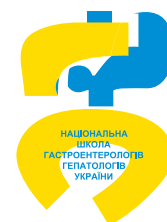
### Програма конференції

- Патологія рогівки ока, кератопластика
- Травми й опіки очей та їхніх придатків
- Патологія кришталика, глаукома
- Новоутворення ока та орбіти, сучасні органозберігаючі методи лікування офтальмоонкології
- Діабетичні ураження очей
- Вітреоретинальна патологія
- Застосування лазера при офтальмопатології, реконструктивна хірургія
- Патологія судинної оболонки, сітківки та зорового нерва
- Офтальмопатологія дитячого віку, аномалії рефракції, патологія окорухового апарату

### Оргкомітет

Тел.: +380 (48) 729-84-90

E-mail: [filatovinfo@ukr.net](mailto:filatovinfo@ukr.net)



### Шановні колеги!

Запрошуємо Вас взяти участь у роботі наукового симпозиуму з міжнародною участю – XXII Національна Школа гастроентерологів, гепатологів України «Профілактична гастроентерологія і дієтологія з позицій доказової медицини», який відбудеться 2 – 3 квітня 2020 р. в м. Києві. Початок о 09:00

4 квітня буде проведено тренінг в симуляційному класі НМАПО імені П.Л. Шупика.

Продовжить роботу секція з ендоскопії, секція «Академія здорового харчування».

У роботі симпозиуму братимуть участь провідні фахівці Європи та України. Більшість доповідей присвячено проблемним питанням та не містять рекламної інформації.

Науковий керівник Національної школи гастроентерологів, гепатологів України, член-кор. НАМН України, професор Н.В.Харченко.

Місце проведення: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика за адресою: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Актова зала.

Запрошуються лікарі-гастроентерологи, сімейні лікарі, терапевти, ендоскопісти, педіатри, дієтологи, інфекціоністи та лікарі інших спеціальностей. Слухачі отримають сертифікат з післядипломної освіти. Телефон для довідок: (044)432-04-73, (097) 113-93-29 Електронна адреса: [gastro\\_endo@ukr.net](mailto:gastro_endo@ukr.net)

Online реєстрація <https://gastroukr.org>

Реєстрація перед початком заходу 02 квітня з 8:00

Організаційний комітет

ЗМІСТ

ГЕПАТОЛОГІЯ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Гастроентерологія • Дайджест ..... 13

Вибір гепатопротектора для лікування уражень печінки  
О.М. Радченко ..... 14-15

Скринінг пацієнтів із найчастішими гастроентерологічними  
синдромами в практиці сімейного лікаря  
П.О. Колесник ..... 17

За матеріалами науково-практичної конференції, м. Київ

Гастропарез і демпінг-синдром: сучасні концепції  
та ведення пацієнтів  
S.R. Vavricka, T. Greuter ..... 18-19

Гепатотропна терапія при метаболічно-асоційованих  
захворюваннях: усвідомлений вибір препарату  
О.Ю. Філіппова ..... 21

Імуномодуюча та протизапальна дія пробіотиків:  
клінічне значення  
М.В. Хайтович ..... 22-23

Дислипидемії при неалкогольній жировій хворобі печінки:  
що нового в Рекомендаціях Європейського кардіологічного  
общества и Европейского общества атеросклероза (2019)  
В.А. Потабашний ..... 24-25

По матеріалам науково-практичної конференції, г. Дніпро

Дифференційований підхід до замісницької терапії  
при зовнішньосекреторній недостаточності  
підшлункової залози  
Н.Б. Губергриц, Н.В. Беляєва, А.Е. Клочков и др. .... 26-28

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Ведення хворих на спинальну м'язову атрофію:  
час для реальних змін  
А.В. Шатілло, Р. Стефанов, В.М. Матюшенко та ін. .... 3-5

За матеріалами круглого столу, м. Київ

Роль пробіотиків у збереженні здоров'я  
та профілактиці найпоширеніших захворювань людини  
Е. Харпер, Г.В. Бекетова, О.С. Няньковська та ін. .... 10-12

За матеріалами НПК із міжнародною участю, м. Київ

Хронічний тазовий біль у жінок: рекомендації лікарю  
первинної ланки щодо ведення пацієнток ..... 32-34

КАРДІОЛОГІЯ

Актуальні питання лікування кардіологічних пацієнтів  
із супутньою ендокринною патологією  
Л.А. Міщенко, Л.К. Соколова ..... 31

За матеріалами Національного кардіологічного конгресу, м. Київ

АЛЕРГОЛОГІЯ

Інновації в алергології та імунології: різдвяні читання у Львові  
В.В. Чоп'як, Є.М. Дитятковська, О.М. Охотнікова та ін. .... 36-38

За матеріалами науково-практичної конференції, м. Львів

Алергія на пеницилін  
M. Castells, D. A. Khan, E.J. Phillips ..... 39-41

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Роль захищених цефалоспоринов у лікуванні інфекцій  
нижніх дихальних шляхів ..... 42

КОНФЕРЕНЦІЯ

Використання дієтичних добавок у практиці лікаря  
О.В. Швець, І. Лукашенко, О.П. Лівінська ..... 9

За матеріалами науково-практичної конференції, м. Київ

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Оперативно про головне ..... 5

Цілі життя на її вертикалях ..... 7

К ювілею академіка НАМН України Ю.В. Вороненко

Українська модель реформування медицини –  
запорука здоров'я нації  
Д.С. Петнегазі, О.Д. Петнегазі ..... 35

КНИЖКОВА ПОЛИЦЯ

Неспокійне серце ..... 29

Розповідь про неординарну книгу

ЮВІЛЕЙ

Цілі життя на її вертикалях

К ювілею академіка НАМН України  
Юрія Васильєвича Вороненка



«Мой костер в тумане светит...» Этот огонек судьбы, говоря словами известной песни, присущ каждому из нас. Юрий Васильевич Вороненко, видный специалист в области управления здравоохранением, крупный ученый-аналитик, с 2002 года ректор Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, воспринял такой знак словно напутствие.

В 1973-м, в свои двадцать три года, он, тогда ленинский стипендиат, с отличием окончил Киевский медицинский институт, удостоившись чести быть занесенным в Золотую книгу почета. Тяготение к совершенствованию системы медицинской помощи побудило Юрия Вороненко еще на третьем курсе вступить в научный кружок на кафедре социальной гигиены и организации здравоохранения, а затем и в аспирантуру при данной кафедре. Следует сказать, что в те времена кафедрой социальной гигиены и организации здравоохранения руководил знаток и энтузиаст этих проблем профессор А.А. Грандо. Юрий Васильевич заслуженно почитает его как своего учителя. В 1978 году, защитив диссертацию, Юрий Вороненко стал кандидатом медицинских наук.

Тема докторской диссертации Юрия Васильевича – «Социально-гигиенические основы профилактики и организации лечения ожогов» – для своего времени была совершенно новаторской, образно говоря, в авангарде комбустологии. После успешной защиты в 1991 году Ю.В. Вороненко была присвоена ученая степень доктора медицинских наук. В этом же году он получил и ученое звание профессора. Спустя шесть лет, в 1997-м, профессору Ю.В. Вороненко была присуждена Государственная премия Украины в области науки и техники, а в 1999-м он был удостоен звания заслуженного деятеля науки и техники Украины. В 2003 году Юрий Васильевич избран членом-корреспондентом НАМН Украины, а с 2011 года является академиком НАМН Украины.

С 1990 по 2003 год Юрий Васильевич, развивая традиции своей школы, заведовал кафедрой социальной гигиены и организации здравоохранения, одновременно способствуя А.А. Грандо в развитии сферы истории медицины. Накопленный опыт и присущие ученому организаторские способности были отмечены руководством Министерства здравоохранения Украины. В результате в 1995 году профессор Ю.В. Вороненко был назначен начальником Главного управления образования, науки и кадров МЗ Украины, творчески проявив себя и на этом поприще.

Особый и весьма важный аккредитив в таком поступательном движении – избрание в 2002 году ректором тогда Киевской, а с 2006 года – Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика. Юрий Васильевич, полный кавалер Ордена «За заслуги», руководит этой уникальной академией врачебного совершенствования уже долгие годы, являя собой пример блестящего лидерства, где демократичность личности сочетается с абсолютным отсутствием авторитаризма. Под этим знаменем долга в 2018 году НМАПО им. П.Л. Шупика достойно отметила столетний юбилей.

Жизнь прожить – не поле перейти... Хочется сердечно пожелать Юрию Васильевичу приумножения его выдающихся качеств – глубокой порядочности и неустанной работы ума, а также успехов в сложной и ответственной деятельности. Да будет так!

Подготовил **Юрий Виленский**

АНОНС

ГС «Всеукраїнський альянс офтальмологів»

OphthalmicHUB 2020

20-21 березня, м. Київ

Місце проведення: Ramada Encore (Столичне шосе, 103).

Основні напрями

- Організація офтальмологічної допомоги в Україні.
- Імплементация міжнародних протоколів
- Патологія рефракції і сучасні способи її корекції. Пресбіопія. Катаракта. Що нового в інтраокулярній корекції?
  - Патологія сітківки. Медикаментозні і хірургічні методи лікування
  - Досягнення мікроінвазивної хірургії глаукоми
  - Сучасні лазерні технології в офтальмології
  - Інноваційні методи діагностики захворювань органа зору
  - Захворювання очної поверхні і придатків ока
  - Нейроофтальмологія, офтальмоонкологія
  - Генетика. Медичне право, маркетинг

Конференція акредитована European Accreditation Council for Continuing Medical Education, що надає можливість учасникам заходу отримати 10 European CME credits та, відповідно до наказу МОЗ України від 22.02.2019 № 446, 20 балів БПР.

Оргкомітет  
Куксенко Володимир  
E-mail: kuksenko@ophthalmic-hub.com  
тел.: +380 (67) 444-16-35  
Федоренко Леся  
E-mail: fedorenko@healthhub.com.ua  
тел.: +380 (96) 476-23-13





Українська  
Асоціація  
клінічних  
ендокринологів

www.iem.net.ua  
www.lavconsult.com.ua  
facebook.com/EndoSchool

## Науково-освітній Проект

# Школа ендокринолога

## Щорічний цикл регіональних заходів

### ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

ГО «Українська Асоціація клінічних ендокринологів»

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ)

Кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л. Шупика

Головні позаштатні лікарі-ендокринологи обласних ДЗОЗ

ТОВ «ЛАВ КОНСАЛТ» (ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАТОР)

### ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, дискусії,  
майстер-класи, розбір клінічних  
випадків

### Календар попередній ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2020:

- 20-22.02.20 – Київ
- 23-25.04.20 – Ужгород
- 04-06.06.20 – Івано-Франківськ
- 10-12.09.20 – Львів
- 29-31.10.20 – Одеса

### ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, терапевти,  
лікарі загальної практики

### ДЕТАЛІ ЩОДО УЧАСТІ:

044 33 77 951  
www.lavconsult.com.ua  
facebook.com/EndoSchool  
endoschool@ukr.net

Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів

Medvoice.

medvoice.net/thrombosis2020

## II Міжнародний симпозіум з тромбозу і гемостазу 26-28 БЕРЕЗНЯ 2020 р. ОДЕСА

### ПРО ЗАХІД

З'їзд буде присвячений галузі клінічної і фундаментальної медицини, що стрімко розвивається, - гемостазіології.

Всі інновації кардіології, серцево-судинної хірургії, реаніматології, акушерства та інших напрямків так чи інакше пов'язані зі згоранням крові.

Тому симпозіум привертає увагу практикуючих лікарів і дає можливість не тільки отримати нові знання, а й обмінятися думками з колегами, поспілкуватися з усесвітньо відомими спікерами, розібратися в складних питаннях гемостазіології і розповісти про власний досвід.

### ДЛЯ КОГО

Симпозіум буде актуальним для широкого кола медичних фахівців різних напрямків і рівня професійної підготовки:

- Клінічним гемостазіологам
- Анестезіологам-реаніматологам
- Акушерам-гінекологам
- Гематологам
- Терапевтам
- Неонатологам
- Нейрохірургам
- Неврологам
- Кардіологам
- Кардіохірургам
- Трансфузіологам
- Фармацевтам
- Лаборантам

до 20 балів  
за системою БПР

### СПІКЕРИ



Charles-Marc Samama  
Paris, France



Sibylle Kietz  
Vienna, Austria



Jean-Francois Schved  
Paris, France



Катерина Амосова  
Київ, Україна



Борис Тодуров  
Київ, Україна



Іван Тютрін  
Томськ, РФ



Олег Тарабрін  
Одеса, Україна



Володимир Удот  
Томськ, Росія



РЕЄСТРАЦІЯ ВЖЕ ПОЧАЛАСЬ!  
EARLY BIRD RATES ДІЮТЬ ДО 1 БЕРЕЗНЯ

З приводу організаційних питань  
звертайтеся за телефоном:  
+38 063 742 3719 Олександр

## «Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя» ©

### Редакційна колегія

**К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України

**О.Я. Бабак**, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету

**Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»

**Б.М. Венцківський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця

**Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика

**І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології

**Д.І. Заболотний**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»

**Д.Д. Іванов**, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика

**В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

**В.В. Корпачев**, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**В.Г. Майданник**, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця

**Б.М. Маньковський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика

**Ю.М. Мостовой**, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

**В.І. Паньків**, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

**О.М. Пархоменко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

**Н.В. Пасечнікова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»

**В.В. Поворознюк**, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу

**І.М. Трахтенберг**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»

**М.Д. Тронько**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Ю.І. Фещенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

**Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика

**В.І. Цимбалюк**, д.м.н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»

**В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету

### Засновник – Ігор Іванченко

ВИДАВЕЦЬ – ТОВ «МЕДИЧНА ГАЗЕТА «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ 21 СТОРІЧЧЯ»

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя» ©

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009.

Передплатний індекс: 35272

Представлена в базі даних «Наукова періодика України» та індексується Google Scholar

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**

ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Ельвіра Сабадаш**

### Контактні телефони

Редакція ..... +380 (44) 521-86-86

Відділ маркетингу ..... +380 (44) 521-86-93

Відділ передплати ..... +380 (44) 364-40-28

### Адреса для листів

03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.

E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Газету віддруковано в ТОВ «Глянец»,

м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.

Підписано до друку 30.01.2020.

Замовлення № 569344. Тираж 33 000 прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.

Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Тираж з 15.08.2014 р. та 10 000 електронних адрес (дата держреєстрації з 02.01.2012).



# Використання дієтичних добавок у практиці лікаря

За матеріалами І Науково-практичної конференції «Застосування дієтичних добавок: коли, кому та з якою метою?», 12 грудня 2019 року, м. Київ

У рамках заходу були представлені доповіді, присвячені ролі дієтичних добавок (ДД) у корекції метаболічних ризиків і порушень, а також законодавчому регулюванню їх застосування.



**Президент Асоціації дієтологів України, кандидат медичних наук Олег Віталійович Швець** представив доповідь на тему «Дієтична саплементация: причини та принципи застосування».

Збалансоване й адекватне за калорійністю харчування є повноцінним способом забезпечення організму енергією та харчовими речовинами. Водночас у низці

фізіологічних і клінічних ситуацій потреба в харчових речовинах не може бути компенсована лише за рахунок дієти. За таких умов обґрунтованим є застосування ДД.

Перші ДД почали виробляти ще у XVIII ст., риб'ячий жир із печінки тріски був одним із перших таких продуктів. ДД випускаються в різноманітних формах – таблетки, капсули, саше, сиропи, краплі тощо. Основними представниками є вітаміни, мінерали, харчові волокна (пробіотики), пробіотики та синбіотики, жирні кислоти, амінокислоти, біофлавоноїди, поліфеноли. ДД можуть бути як природного, так і синтетичного походження.

Дотепер відсутній міжнародний консенсус щодо універсального визначення терміна «дієтична добавка» та єдиних підходів до регуляції ДД. У різних країнах використовуються близькі, але різні терміни: «дієтичні добавки» – в США, «комплементарні медичні засоби» – в Австралії, «натуральні продукти для здоров'я» – в Канаді, «харчові добавки» – в Європейському Союзі (при цьому співіснують food supplements і food additives), «біологічно активні добавки» – в Росії.

ДД – це харчовий продукт, який споживається в невеликих визначених кількостях додатково до звичайного харчового раціону та є концентрованим джерелом поживних речовин, у тому числі білків, жирів, вуглеводів, вітамінів, мінералів. Можуть призначатися лікарем для часткової або повної заміни звичайного раціону харчування в пацієнтів з обмеженою чи порушеною здатністю приймати, перетравлювати, засвоювати їжу чи певні поживні речовини, що містяться в ній.

Мінімальний уміст кожного вітаміну та/або мінеральної речовини в рекомендованій щоденній кількості (порції) ДД має становити не менш ніж 15% від рекомендованої (референтної) добової потреби.

Етикетки та реклама ДД не повинні містити вислови щодо можливої лікувальної дії, втамування болю, листи подяки, визнання, поради, якщо вони пов'язані з лікуванням або полегшенням перебігу захворювань, які спричиняють виникнення негативного психологічного стану. Заборонені також будь-які прямі чи завуальовані твердження про те, що повноцінний раціон харчування не може забезпечити отримання необхідної організму людини кількості поживних речовин.

Одні й ті самі діючі речовини в однакових дозах і формах можуть застосовуватися в різних країнах як ДД або лікарські засоби. Віднесення до відповідної категорії ґрунтується на рішенні виробника з огляду на наявність доказів терапевтичного, профілактичного чи фізіологічного впливу. ДД не чинять профілактичної та лікувальної дії.

Міжнародні й національні наукові та професійні товариства, регуляторні органи дотримуються однієї позиції, котра полягає в потребі забезпечення організму всіма необхідними речовинами за рахунок дотримання збалансованої дієти. Водночас існують фізичні, матеріальні, соціальні, моральні, інформаційні причини неоптимального споживання нутрієнтів. Наприклад, вегетаріанці не отримують належної кількості вітаміну B<sub>12</sub>, на який багата виключно тваринна їжа. Жителі північних країн, які мешкають у далекій від моря місцевості, можуть мати нестачу вітаміну D. У нашій країні часто діагностують йодний дефіцит (від помірного до вираженого) внаслідок низького вмісту йоду в ґрунті та воді. Низькі статки не дають змогу частині населення отримувати певні харчові речовини, що містяться в дорогих продуктах.

Із метою масового запобігання та компенсації нестачі конкретних поживних речовин у харчових продуктах застосовується фортифікація. Для прийняття рішення

щодо проведення фортифікації необхідні результати національних досліджень стосовно браку певних нутрієнтів у харчових продуктах і поширеності їх дефіциту в населення.

Для фортифікації обирають продукти, котрі масово споживаються населенням (сіль, молоко, хліб тощо). Йодування солі є прикладом фортифікації з наміром подолання йодного дефіциту в населення. Саплементация з використанням ДД із йодом рекомендована вагітним.

Найпоказовішими прикладами потреби в ДД є планування вагітності, вагітність і грудне вигодовування. Ще перед зачаттям жінкам слід уживати 400 мкг фолієвої кислоти (ця кількість збільшується за наявності мертвородження в анамнезі) та 100-220 мкг йоду. Протягом вагітності та годування груддю зростає потреба у фолієвій кислоті, йоді, залізі, кальції та вітаміні D. Жінка повинна отримувати всі ці нутрієнти у вигляді ДД до збалансованого харчування.

Застосування ДД як ад'ювантної терапії дещо суперечить вимогам. Оскільки низка речовин, які використовуються для таких цілей, мають дуже незначну поживну цінність, то йдеться, скоріше, про терапевтичну саплементацию (невалідований термін). Як приклад терапевтичної саплементации можна навести застосування олії перцевої м'яти, котра має спазмолітичні властивості й використовується для усунення болю та здуття живота при синдромі подразненого кишечника.



**І. Лукашенко** виступив із доповіддю «Огляд сучасного законодавчого регулювання ДД у системах охорони здоров'я. Регуляторна система України та шляхи її покращення».

ДД являє собою харчовий продукт, призначений для вживання чи введення в межах фізіологічних норм у раціон харчування з дієтичною, оздоровчою,

лікувально-профілактичною метою для нормалізації чи відновлення порушених функцій організму людини. Це не лікарський засіб, а продукт, рекомендований для підтримання нормального стану організму.

До основних ризиків у разі безконтрольного вживання ДД належать:

- недостатньо вивчена дія й поєднання компонентів;
- побічні реакції, зумовлені компонентами у складі ДД;
- ризик передозування;
- вміст лікарських компонентів сильної дії;
- непередбачувана взаємодія ДД із препаратами;
- несприятливий вплив на плід під час вагітності;
- нечіткі рекомендації лікаря щодо прийому ДД.

У 2008 році вчені з Університету Цинциннаті (США) опублікували результати подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження щодо впливу антиоксидантів (вітаміну С 1000 мг і вітаміну Е 400 МО) на передчасний розрив плодових оболонок. Того самого року в США завчасно було припинено дослідження SELECT. Результати показали: прийом упродовж 5 років селену та вітаміну Е (окремо й сумісно) не сприяв зниженню захворюваності на рак простати. У 2012 році Колегією фармакології при Китайській школі медицини було опубліковано дані про 150 випадків негативної взаємодії ДД і лікарських засобів.

Запровадження контролю за обігом ДД – одна з пріоритетних задач для вітчизняної охорони здоров'я. Законодавчу базу необхідно змінювати, використовуючи найкращий досвід регуляторних органів інших країн. Потрібно ініціювати створення Міжгалузевої постійної кваліфікованої комісії, задачами котрої будуть розроблення та внесення змін до законодавства України щодо ДД, перекваліфікування реєстраційної категорії виробництва, створення та ведення вітчизняного реєстру ДД. Контроль за обігом ДД потрібно передати Державній службі України з лікарських засобів і контролю за наркотиками, в тому числі повноваження щодо виявлення на ринку продукції з невідповідними вимогам упаковки та маркуванням.



Науковий співробітник Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України (м. Київ), кандидат біологічних наук **Олена Петрівна Лівінська** розповіла про розроблення, механізми дії пробіотиків і міжнародні вимоги до них.

Werner Kollath у 1953 році запровадив термін «пробіотик», а в 1989-му Roy Fuller дав йому

визначення: жива мікробна добавка, що позитивно впливає на організм шляхом покращення кишкової мікробної рівноваги. Експерти FAO/WHO у 2001 році представили таке формулювання: пробіотики – це живі мікроорганізми, що при застосуванні в адекватних кількостях здійснюють позитивний ефект на здоров'я організму, покращуючи функціонування кишкової мікробіоти.

Станом на 2018 рік ринок пробіотиків сягнув майже 50 млрд доларів США. Більшість із них зареєстровані як ДД, що не потребують схвалення Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) для продажу. Виробники повідомляють FDA про запуск нового товару, проте саме виробники несуть відповідальність за визначення безпечності й ефективності своєї продукції. У разі реєстрації пробіотика як лікарського засобу висуваються суворі вимоги: перед отриманням дозволу на продаж мають бути доведені ефективність і безпечність продукту. У країнах Європейського Союзу існує Food Products Directive and Regulation, що має затверджений перелік штамів, які вважаються безпечними. Контроль якості лікарських засобів та умов їх виробництва здійснюється центральними органами виконавчої влади, що є реалізацією державної політики в цій сфері. Контроль здійснюється на етапах обігу, зокрема під час виробництва, зберігання, транспортування та реалізації суб'єктами господарської діяльності, утилізації та знищення.

Згідно з рекомендаціями FAO/WHO, для використання пробіотиків потрібні такі передумови: чітка ідентифікація штамів (фенотипові та генотипові ознаки), тестування in vitro для з'ясування механізмів дії пробіотичних препаратів, тестування in vivo (зокрема на людях) для обґрунтування клінічної користі, тестування безпечності – вивчення природи протимікробної резистентності штамів, вплив на метаболічні показники, врахування побічних ефектів під час як клінічних, так і маркетингових випробувань, вивчення можливого токсикогенного чи гемолітичного потенціалу, здатності спричиняти інфекції в тестуваннях на тваринах.

У розробленні пробіотиків виділяють такі етапи:

1. Ізоляція та відбір штамів.
2. Ідентифікація (фенотипові ознаки, генетичні методи).
3. Скринінг штамів за пріоритетними ознаками та базовими пробіотичними властивостями: антагонізм стосовно патогенних мікроорганізмів, кислотоутворення.
4. Тестування на безпечність (виживаність тварин in vivo, дослідження здатності продукувати біогенні аміни, генетичні тестування на наявність мобільних носіїв генів антибіотикорезистентності).
5. Тестування здатності до виживаності в умовах шлунково-кишкового тракту (низькі значення рН, дія жовчних кислот, травних ферментів, здатність адгезувати до епітелію, стійкість до дії антибіотиків).
6. Вивчення пробіотичних властивостей (продукція вітамінів, активних субстанцій, вплив на фізіологічні показники тварини, людини тощо).
7. Дослідження технологічних властивостей (залежно від форми препарату чи продукту: тривалість виживаності за різних умов і способів уживання, органолептичні показники, утворення молочного згустку, взаємодія з іншими компонентами препаратів тощо).

Отже, збалансоване харчування має забезпечувати фізіологічні потреби в енергії. Водночас за певних умов доцільним і навіть необхідним може бути постачання додаткової кількості важливих нутрієнтів. Застосування ДД має відповідати принципам індивідуальності, ефективності, безпечності з огляду на наявні докази. Проте для регуляції доцільного використання ДД в Україні необхідно розробити законодавчу базу.

Підготувала **Ольга Бублієва**





# Роль пробіотиків у збереженні здоров'я та профілактиці найпоширеніших захворювань людини

8 листопада 2019 року у форматі телемосту відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасний погляд на мікробіом людини та роль пробіотиків у збереженні здоров'я і профілактиці найбільш розповсюджених захворювань людини». Міждисциплінарний захід в інтерактивному режимі об'єднав учених і лікарів із 5 найбільших міст України – Києва, Львова, Харкова, Дніпра й Одеси. Загалом до телемосту долучилися близько 1000 лікарів різних спеціальностей – педіатри, гастроентерологи, фахівці сімейної медицини, підліткові терапевти та ін.



Конференція була проведена за підтримки Міністерства охорони здоров'я України та Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика (м. Київ); інформаційну підтримку забезпечили «Медична газета «Здоров'я України» та міжнародний науково-практичний журнал «Педіатрія. Східна Європа»; технічну та технологічну підтримку надала відома вітчизняна фармацевтична компанія «Фармак» у рамках реалізації національної програми безперервної професійної освіти лікарів. Головним модератором телеконференції виступила заслужений лікар України, голова Асоціації педіатрів м. Києва, експерт МОЗ України з державних закупівель, завідувач кафедри дитячих і підліткових захворювань НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Галина Володимирівна Бекетова.

Під час відкриття конференції до аудиторії з вітальною промовою звернувся перший проректор Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор Юрій Петрович Вдовиченко. Він передав лікарям щирі вітання від керівництва НМАПО ім. П.Л. Шупика – провідної установи країни, що проводить післядипломне навчання лікарів та опікується сучасними програмами їх безперервного професійного розвитку. Як наголосив професор Ю.П. Вдовиченко, конференції за безпосередньої участі зарубіжних експертів, подібні до цього телемосту, наразі є одним з ефективних практичних шляхів підвищення кваліфікації лікарів, адже під час проведення таких заходів вони можуть «з перших вуст» почути про новітні наукові досягнення та результати останніх

доказових клінічних досліджень, обмінятися досвідом з колегами й отримати прямі відповіді на свої професійні питання.



Задля участі в цій події в Україну прибув поважний гість із Великої Британії – медичний директор компанії ADM Protexin Ltd. Ештон Харпер. У своїй доповіді він докладно розглянув

механізми дії та доказову базу клінічного застосування мультиштамних пробіотиків при поширених патологічних станах людини.

Зважаючи на ці дані, компанія ADM Protexin Ltd. проводить розробку, наукове вивчення, доклінічні та клінічні дослідження нових пробіотичних препаратів відповідно до принципів доказової медицини.

Так, істотних успіхів уже вдалося досягти на шляху обґрунтування доцільності застосування мультиштамних пробіотиків при синдромі подразненого кишечника (СПК). Ефективність пребіотиків, пробіотиків, синбіотиків й антибіотиків при СПК нещодавно була оцінена в ході масштабного систематичного огляду та метааналізу клінічних досліджень за участю загалом 5545 пацієнтів (Ford A.C. et al., 2018). Було встановлено, що пробіотики чинили сприятливі ефекти на глобальну оцінку симптомів СПК та абдомінальний біль. При цьому мультиштамні пробіотики виявилися достовірно більш ефективними, ніж монотерапія будь-яким одним пробіотичним штамом ( $p \leq 0,00001$ ). У 2018 р. було завершено на сьогодні найбільше за вибіркою рандомізоване плацебо-контрольоване клінічне дослідження, у якому вдалося підтвердити ефективність мультиштамного пробіотика компанії ADM Protexin Ltd. (в Україні представлений під торговою назвою Лактіале Мульти, АТ «Фармак») при СПК із переважанням діареї (СПК-Д) (Ishaque S.M. et al., 2018). Участь у дослідженні взяли 400 пацієнтів (віком 18-55 років) із діагнозом середньотяжкого чи тяжкого СПК-Д за Римськими критеріями III. Мультиштамний пробіотичний комплекс

призначався по 2 капсули 2 р/добу (8 млн КУО/добу) протягом 4 міс. Лактіале Мульти містить 14 запатентованих компанією ADM Protexin Ltd. штамів пробіотичних бактерій: 4 штами біфідобактерій, 7 штамів лактобактерій і 3 штами інших пробіотичних бактерій:

- *Bifidobacterium bifidum* PXN® 23™;
- *Bifidobacterium breve* PXN® 25™;
- *Bifidobacterium infantis* PXN® 27™;
- *Bifidobacterium longum* PXN® 30™;
- *Lactobacillus acidophilus* PXN® 35™;
- *Lactobacillus delbrueckii* spp. *bulgaricus* PXN® 39™;
- *Lactobacillus casei* PXN® 37™;
- *Lactobacillus plantarum* PXN® 47™;
- *Lactobacillus rhamnosus* PXN® 54™;
- *Lactobacillus helveticus* PXN® 45™;
- *Lactobacillus salivarius* PXN® 57™;
- *Bacillus subtilis* PXN® 21™;
- *Lactococcus lactis* spp. *lactis* PXN® 63™;
- *Streptococcus thermophilus* PXN® 66™.

Уже через 1 міс у групі застосування мультиштамного пробіотика вираженість абдомінального болю зменшилася на 48%, а на фінальному візиті через 5 міс – на 69%. У групі плацебо ці показники становили відповідно 38% і 47%. У порівнянні з іншими пробіотиками компоненти Лактіале Мульти чинили найбільш виражений вплив на загальну оцінку симптоматики СПК (IBS-SSS – 221 пункт), біль (-69%) та здуття (-66%). У групі застосування мультиштамного пробіотика після терапевтичного втручання симптомів захворювання не мали 34% пацієнтів, натомість у групі плацебо – лише 13%. Також на тлі застосування мультиштамного пробіотика було продемонстровано достовірно більш виражене покращення всіх проаналізованих показників якості життя.

Не менш важливою і також дуже поширеною клінічною проблемою є мігрень, на яку страждає близько 15% загальної популяції (Steiner et al., 2013). Пробиотики можуть чинити потенційно сприятливі ефекти при мігрені (Dai Y.J. et al., 2017). Відкриті пілотні клінічні дослідження показали, що на тлі застосування мультиштамних пробіотиків відзначалися зменшення частоти нападів мігрені та зниження їх інтенсивності (Sensenig J. et al., Roos N.M. et al., 2017).

У 2019 р. F. Martami і співавт. надрукували в авторитетному журналі Cephalgia

результати рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, в якому вивчався вплив мультиштамного пробіотика (Лактіале Мульти) на клінічні характеристики епізодичної (40 пацієнтів) та хронічної (39 пацієнтів) мігрені. Через 10 тиж прийому в пацієнтів з епізодичною мігренню частота нападів достовірно зменшилася в групі застосування мультиштамного пробіотика порівняно з групою плацебо (середні зміни -2,64 порівняно з 0,06 відповідно;  $p < 0,001$ ). Також спостерігалось достовірне зниження інтенсивності мігрені (середнє зниження -2,14 в групі пробіотика та 0,11 в групі плацебо;  $p < 0,001$ ). У пацієнтів з епізодичною мігренню, які отримували пробіотик, також було продемонстровано достовірне зменшення обсягу застосування знеболювальних препаратів протягом тижня (середні зміни -0,72;  $p < 0,001$ ) порівняно з вихідним станом, у той час як у групі плацебо цього не відзначалося. У пацієнтів із хронічною мігренню через 8 тиж втручання середня частота нападів мігрені теж достовірно зменшувалася в групі пробіотика порівняно з групою плацебо (середні зміни -9,67 порівняно з -0,22;  $p \leq 0,001$ ). На відміну від плацебо, застосування мультиштамного пробіотичного комплексу не лише достовірно зменшувало ступінь тяжкості (середні зміни -2,69;  $p \leq 0,001$ ) та скорочувало тривалість (середні зміни -0,59;  $p \leq 0,034$ ) нападів, а й забезпечувало зменшення обсягу щоденного використання знеболювальних препаратів для купірування нападів (середні зміни -1,02;  $p < 0,001$ ) у пацієнтів із хронічною мігренню.

У надрукованому цього року контрольному пілотному дослідженні, виконаному Р. Koradia і співавт. (2019), вивчалось використання комплексу на основі запатентованих компанією ADM Protexin Ltd. штамів пробіотичних бактерій та активних компонентів екстракту журавлини з метою профілактики рецидивуючих неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ) у 90 жінок 18-55 років. Цей комплекс, зареєстрований в Україні під назвою Лактіале Уро (АТ «Фармак»), призначався по 2 капсули на добу протягом 6 міс. У кожній капсулі Лактіале Уро міститься 2 специфічні штами живих пробіотичних бактерій (*Lactobacillus acidophilus* PXN® 35™ та *Lactobacillus plantarum* PXN® 47™, загалом 1 млрд мікроорганізмів), 18 мг проантоціанідинів (ПАЦ) журавлини та 160 мкг вітаміну А. ПАЦ попереджають адгезію *E. coli* до клітинних рецепторів сечового міхура (Blumberg et al., 2013). Рекомендована добова доза Лактіале Уро (2 капсули на добу) забезпечує надходження в організм ПАЦ





у кількості 36 мг/добу – саме ця їхня доза визнана достатньою для зниження кількості рецидивів інфекцій сечових шляхів (ІСШ). Як показав аналіз результатів вищезгаданого дослідження Р. Kogadia і співавт. (2019), застосування комплексу Лактіале Уро забезпечило зниження кількості епізодів ІСШ (4 епізоди в досліджуваній групі та 19 епізодів – у групі плацебо). У групі плацебо було призначено загалом 14 курсів антибіотикотерапії, натомість у групі пробіотичного комплексу – лише три.

Порушення мікробіому асоційовані із цілою низкою захворювань людини, тому розробка та застосування доказово обґрунтованих пробіотиків для підтримання здоров'я людини є перспективним напрямом наукових досліджень і клінічної практики.

Після завершення висвітленої вище програмної доповіді, що прозвучала у Львові, плідна робота науково-практичної конференції була продовжена в інших містах-учасниках – Києві, Одесі, Харкові та Дніпрі. У кожному із цих міст цікаві доповіді, що стосувалися різноманітних аспектів призначення пробіотиків дітям, представили провідні вітчизняні експерти в галузі педіатрії.



Від імені київської аудиторії телемосту виступила **заслужений лікар України, голова Асоціації педіатрів м. Києва, експерт МОЗ України з державних закупівель, завідувач кафедри дитячих і підліткових захворювань НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Галина Володимирівна Бекетова.**

Ще донедавна вважалося, що здоров'я людини формується під впливом геному та зовнішніх факторів (екологія, харчування, фізична активність тощо), але найсучасніші дослідження доповнили цю модель третім кардинальним компонентом – мікробіомом, який, згідно з визначенням, являє собою сукупність усіх мікроорганізмів у всіх біотопах макроорганізму. Завдяки новітнім дослідженням також доведено, що мікробіом починає формуватися ще внутрішньоутробно, і насправді дитина народжується нестерильною. А в подальшому вона контамінується мікроорганізмами матері та батька при безпосередньому контакті з ними після народження, а також з материнським молоком, у якому, за сучасними даними, присутні понад 1200 видів мікроорганізмів, у першу чергу лакто- та біфідобактерії.

Саме розмаїття мікроорганізмів мікробіому шкіри та слизових оболонок забезпечує якість здоров'я людини, тому надзвичайно важливим є уникати використання в ранньому віці агресивної терапії (антибіотиками, глюкокортикоїдами тощо) та віддавати перевагу фізіологічним агентам пробіотикам – живим мікроорганізмам, які при застосуванні в адекватній дозі чинять позитивний вплив на стан здоров'я організму-хазяїна. Пробиотик має бути визначений за ознакою роду, виду та штаму з номером у музейній колекції (наприклад, рід *Lactobacillus*, вид *Rhamnosus*, штам ATCC-53103), тобто мати генетичний паспорт і верифіковані властивості. Мікроорганізми з підтвердженою пробіотичністю синтезують

мілкі регуляторні молекули та метаболіти, що впливають на активність генів, які кодують різні функції. Проте слід пам'ятати, що сприятливий вплив пробіотиків є суворо штамспецифічним і не може розглядатися як загальний для різних видів пробіотиків. Найбільш дослідженими пробіотичними мікроорганізмами на сьогодні є біфідо- та лактобактерії, а серед останніх – LGG.

Наріжним каменем застосування пробіотиків є їхня безпека. У США пробіотичним штамом, безпеку яких підтверджено, надають статус GRAS (generally recognized as safe), у ЄС – QPS (qualified presumption of safety). Щоб отримати статус GRAS, пробіотичний штам має бути ретельно ідентифікованим і вивченим, непатогенним, нетоксигенним та, що надзвичайно важливо, не містити елементів горизонтальної трансмісії генів антибіотикорезистентності іншим мікроорганізмам. Усі штами мікроорганізмів, що входять до складу синбіотиків лінійки Лактіале, мають хромосомну резистентність до антибіотиків і, відповідно, позбавлені ризику передачі антибіотикорезистентності. Симбіотики Лактіале, призначені для застосування в педіатричній практиці (Лактіале® малюк формула та Лактіале® для дітей) містять корисні пробіотичні бактерії (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis* / *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus bulgaricus*) і пребіотик (фруктоолігосахариди), що виконує роль середовища для росту індигенної флори, а також природного нутрицевтика, що покращує обмін речовин і роботу травного тракту. Пробиотичні штами, що входять до складу симбіотиків лінійки Лактіале, виробляються відомою британською компанією ADM Protexin Ltd. Завдяки застосуванню під час їх виробництва методу фільтрації зберігається практично на 100% життєздатність штамів мікроорганізмів, а завдяки методу мікрокапсулювання підвищується рівень виживання мікроорганізмів під впливом агресивних факторів організму (рН шлункового соку, дія жовчних кислот) та забезпечується безпосередня доставка симбіотика в кишечник. Кожен із цих штамів має власний генетичний паспорт і підтверджену інгібуючу активність відносно патогенних кишкових мікроорганізмів, у тому числі *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium difficile*, *Shigella flexneri*.

Нещодавно в родині Лактіале з'явився монокомпонентний пробіотик – оральні краплі Лактіале GG, який містить  $1 \times 10^9$  ліофілізованих *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC-53103 у кожній краплі. Цей штам має статуси GRAS та QPS і може призначатися дітям від самого народження (по 1 краплі на добу). Він має природне походження, входить до складу мікробіому здорової людини та міститься в грудному молоці, його геном і метаболізм розшифровано.

Використання LGG у дітей має вагому доказову базу, яка наразі вже нараховує понад 800 публікацій. Зокрема, LGG підтвердив свою ефективність при гострому гастроентериті (рівень доказів I), у профілактиці антибіотикоасоційованої діареї (рівень доказів I) і малюкових кольок (рівень доказів II), при абдомінальному болю, пов'язаному з функціональними гастроінтестинальними розладами (рівень доказів III), при індуції ремісії виразкового коліту (рівень доказів II), а також

у профілактиці рекурентних респіраторних захворювань (рівень доказів II), що є підставою для широкого використання цього пробіотика при зазначеній патології.



**Професор кафедри педіатрії та неонатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук**

**Олена Сергіївна Няньковська** присвятила свою доповідь можливостям використання пробіотиків у дітей із харчовою алергією (ХА) згідно з останніми рекомендаціями Всесвітньої алергологічної організації (WAO, 2019) і даними клінічних досліджень.

На сьогодні накопичені докази того, що тривалий прийом пробіотиків, пребіотиків або синбіотиків може бути ефективним у первинній профілактиці ХА й atopічного дерматиту (АД) у дітей з високим ризиком atopії (Szari S., Quinn J.A., 2019).

У 2018-2019 рр. на клінічній базі кафедри педіатрії та неонатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького нами було проведено клінічне дослідження за участю 100 дітей віком від 6 міс до 9 років з АД на тлі ХА, у ході якого вивчалася ефективність пробіотиків Лактіале® малюк формула та Лактіале® для дітей. Лактіале® малюк формула та Лактіале® для дітей містять 7 корисних штамів пробіотичних мікроорганізмів, які характеризуються доведеною ефективністю та безпекою: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis* / *Bifidobacterium longum* та *Lactobacillus bulgaricus*. Також до складу цих засобів як допоміжні речовини входять пребіотики – фруктоолігосахариди, а отже, ці комплекси можуть розглядатися як синбіотики. Діти віком від 6 міс до 2 років отримували Лактіале® малюк формула, діти віком понад 2 роки – Лактіале® для дітей. Тривалість безперервного застосування обох пробіотиків (по 1 пакету 1 р/добу) становила 3 міс. До основної групи увійшли 60 дітей, до контрольної – 40. Приблизно 80% учасників дослідження мали алергію на білок коров'ячого молока (БКМ). На тлі застосування Лактіале® малюк формула та Лактіале® для дітей була отримана позитивна динаміка клінічних проявів АД: якщо на початку дослідження оцінка тяжкості АД за індексом SCORAD в основній групі становила 28,6 бала, то через 3 міс прийому – лише 7,5 балів ( $p < 0,01$ ). У групі контролю ці показники становили 17,3 та 13,4 бала відповідно. Патогенні мікроорганізми в калі на початку дослідження було виявлено в 45,8% дітей основної групи та в 60,5% дітей групи контролю, а через 3 міс – у 6,8% ( $p < 0,05$ ) та 42,1% дітей відповідно. При копрологічному дослідженні на початку спостереження патологічні зміни в калі мали місце в 94,9% дітей основної групи та 100% дітей групи контролю, через 3 міс – у 45,8% ( $p < 0,05$ ) дітей основної групи та 89,4% дітей групи контролю. Поганий сон до початку дослідження спостерігався в 91,6% дітей основної групи та 68,4% дітей групи контролю, а через 3 міс – у 37,3% та 39,5% дітей відповідно.

Таким чином, тривале (протягом 3 міс) застосування пробіотичного комплексу Лактіале® малюк формула або Лактіале® для дітей при АД на тлі ХА супроводжувалося істотним покращенням оцінки ступеня тяжкості АД за шкалою SCORAD, зменшенням інтенсивності свербіння, сухості та почервоніння шкіри, зменшенням вираженості розладів з боку травної системи, покращенням копрологічних показників та стану кишкового мікробіоценозу. Крім того, було відзначено покращення сну, а також загальної якості життя дітей та їхніх родин.



**Одеську аудиторію представив завідувач кафедри педіатрії № 1 Одеського національного медичного університету, член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Микола Леонідович Аряєв.**

– Інтестинальна мікробіота включає більш ніж 500 бактеріальних штамів, важить близько 1 кг і приблизно в 10 разів перевищує кількість клітин усього людського організму. Інтестинальна мікробіота синтезує вітаміни групи В, К, фолієву кислоту та коротколанцюгові жирні кислоти, сприяє нормальному розвитку імунної системи. Продуктами бактеріальної ферментації вона забезпечує до 10% енергетичних потреб макроорганізму. Фізіологічна роль інтестинальної мікробіоти в життєдіяльності макроорганізму дає підстави вважати її повноцінним «додатковим органом». Механізми дії пробіотиків на сьогодні добре вивчені. Вони включають забезпечення колонізаційної резистентності, детоксикацію різних речовин, імуномодуляцію, метаболічні ефекти, а також зміну моторики та функціонального стану кишечника.

Згідно з позицією ВООЗ, Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) й Організації з продуктів харчування та сільського господарства ООН пробіотики в цілому вважаються безпечними та мають статус GRAS, тобто можуть без обмежень використовуватися в харчовій і фармацевтичній промисловості. Доцільність застосування пробіотиків доведена в декількох сферах медицини. Певні пробіотики ефективні для профілактики діареї на тлі антибіотикотерапії в дітей, позагоспітальної діареї, нозокоміальної діареї та діареї мандрівників. Пробиотики все ширше застосовуються в складі комплексної антихелікобактерної терапії. Доведена здатність певних пробіотиків підтримувати досягнуту ремісію при виразковому коліті. Деякі пробіотики зменшують вираженість кольок у немовлят. Пробиотики знижують ризик розвитку некротизуючого ентероколіту новонароджених, а також, за деякими даними, ризик смерті від цього захворювання. Пробиотики знижують частоту та тривалість інфекцій верхніх дихальних шляхів, при перинатальному застосуванні знижують частоту АД та карієсу.

Однак для досягнення цих сприятливих ефектів слід використовувати лише штами з підтвердженою пробіотичною активністю. Саме такі штами входять до складу засобів лінійки Лактіале – сучасних синбіотиків, призначених для підтримання балансу мікрофлори, що містять 7 штамів

Продовження на стор. 12.





# Роль пробіотиків у збереженні здоров'я та профілактиці найпоширеніших захворювань людини

Продовження. Початок на стор. 10.

пробіотичних бактерій і пребіотики (фруктоолігосахариди). Пробіотичні штами, що входять до складу продуктів лінійки Лактіале, виробляються у Великій Британії. Застосування провідного із цих штамів – LGG – має надзвичайно потужну доказову базу.



В аудиторії м. Дніпра доповідь, присвячену ролі пробіотиків у терапії хронічних запальних захворювань шлунково-кишкового тракту, представила

**доцент кафедри педіатрії та медичної генетики ДУ «Дніпропетровська медична академія», кандидат медичних наук Олена Леонідівна Кривуша.**

За допомогою методу секвенування було встановлено, що геном організму людини налічує близько 25 тис. генів, а геном мікробіоти – до 3 млн. Доступні нині способи впливу на кишкову мікробіоту включають зміну харчування, призначення про- та пребіотиків, застосування певних антибіотиків і трансплантацію фекальної мікробіоти. Враховуючи розмаїття мікробіоти людського організму,

пробіотики цілком обґрунтовано застосовуються при низці різних захворювань, насамперед при патології шлунково-кишкового тракту: кишкових інфекціях, антибіотикоасоційованій діареї (ААД), діареї мандрівників, ЗЗК, СПК, печінковій енцефалопатії тощо. Під час вибору конкретного пробіотика ключовим критерієм і вимогою нині є генетична стабільність пробіотичного штаму та наявність достатньої кількості досліджень, що підтверджують його ефективність й, особливо, безпеку (наявність статусів GRAS та QPS). З клінічного погляду для цього вибору окрім власне характеристик пробіотичного штаму та самого захворювання, важливим є вік пацієнта, якому планується призначити пробіотик, тривалість курсу застосування та наявність дозозалежності ефекту. У цьому контексті на увагу педіатрів, сімейних лікарів і гастроентерологів безумовно заслуговують продукти лінійки Лактіале, що включає як монокомпонентний пробіотик для дітей із народження Лактіале GG, так і полікомпонентні синбіотики (Лактіале® малюк формула, Лактіале® для дітей, Лактіале Мульти, Лактіале Уро). Усі штами пробіотичних бактерій, що входять до складу цих продуктів, виробляються відомою британською компанією ADM Protexin Ltd. із використанням унікальних технологій фільтрації та мікрокапсулювання.

Дорослим і підліткам віком понад 12 років зручно вживати Лактіале у формі капсул, дітям молодшого віку – у вигляді пакетиків, уміст яких легко розчиняється у воді, молоці чи соку.

Синбіотики лінійки Лактіале вже встигли добре себе зарекомендувати в клінічних дослідженнях, виконаних вітчизняними та зарубіжними вченими. Зокрема, були встановлені позитивні результати їх вживання в дітей із гострими кишковими інфекціями, при застосуванні з метою профілактики та лікування ААД, у разі АД, а також при гастродуоденальній патології, асоційованій з хелікобактерною інфекцією. Слід зазначити, що остання є вкрай актуальною проблемою в сучасній педіатричній практиці з урахуванням досить високої поширеності інфікованої дитячої населення *Helicobacter pylori*. Ад'ювантна терапія пробіотиками являє собою реальну та найефективнішу на сьогодні можливість підвищення ефективності схем антихелікобактерної терапії, яка, на жаль, поступово зменшується через ріст резистентності *H. pylori* до антибіотиків. До того ж включення пробіотиків до складу комплексного лікування хелікобактер-асоційованої патології дозволяє знизити ризик розвитку ААД, яка є одним з основних побічних ефектів ерадикаційної терапії. Окремі пробіотичні бактерії, що входять до складу синбіотиків Лактіале, мають доведені механізми сприятливого впливу при інфекції *H. pylori*: гальмують продукцію уреаз, сприяють репарації слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, зменшують активність запального процесу завдяки стимулюванню синтезу протизапальних цитокінів та зменшенню синтезу прозапальних цитокінів, продукують аутолизин, активують місцеві фактори захисту тощо. На базі нашої кафедри у 2019 р. було виконано клінічне дослідження з оцінки можливості підвищення ефективності потрійної схеми ерадикації *H. pylori* в дітей шляхом включення синбіотика Лактіале: було встановлено, що на тлі стандартної антихелікобактерної терапії частота ерадикації становила 67%, натомість у групі із додатковим включенням Лактіале – 82%.



Значний інтерес учасників телемосту викликала представлена в харківській аудиторії доповідь **доцента кафедри пропедевтики педіатрії № 1 Харківського медичного університету, кандидата медичних наук Наталії Федорівни Стенкової,** присвячена проблемним питанням становлення мікробіоти кишечника дитини після народження шляхом кесарського розтину (КС).

Згідно з останніми даними ВООЗ, частота виконання КС у розвинутих країнах світу невинно зростає, при цьому досить часто це втручання виконується за відсутності медичних показань. Діти, народжені шляхом КС, більш схильні до розвитку малюкових кольок, респіраторної патології, АД, харчової алергії, цукрового діабету 1 типу й аутоімунних захворювань, ожиріння, запальних захворювань кишечника (ЗЗК).

Одним з основних джерел формування нормального мікробіоценозу кишечника новонародженого є мікрофлора піхви, яка переважно містить бактерії родів *Prevotella*, *Sneathia*, *Lactobacillus*, котрі у випадку вагінальних пологів потрапляють в організм дитини під час народження. Якщо розродження відбувається шляхом КС, мікробіом формується іншим чином: одними з перших організм новонародженого колонізують представники шкірного мікробіому матері та медичного персоналу, в основному це бактерії родів *Propionibacterium*, *Corinebacterium*, *Streptococcus*. У таких дітей відбувається сповільнення заселення кишечника індигенною флорою та має місце низька бактеріальна різноманітність протягом перших 2 років життя (Alexandria et al., 2014). Дисбіоз у дітей, народжених шляхом КС, може мати віддалені наслідки для здоров'я людини протягом всього її життя. Зокрема, в масштабних дослідженнях було встановлено, що КС є одним з основних факторів ризику розвитку ЗЗК (Bager et al., 2012). Корекція дисбіозу в дітей, народжених шляхом КС, за допомогою пробіотиків є одним з перспективних напрямів покращення стану їхнього здоров'я та профілактики захворювань. У педіатричній практиці як пробіотики найчастіше використовуються лакто- та біфідобактерії. На сьогодні найбільш вивченим та апробованим штамом є LGG, що має статус GRAS. Він тестувався в ході понад 260 досліджень за участю людей та описаний у 760 наукових публікаціях. Експерти ВООЗ і FDA розглядають LGG як один з найбільш ефективних та безпечних пробіотичних штамів, схвалених для застосування в дитячих сумішах із народження.

На базі нашої кафедри було проведено клінічне дослідження за участю загалом 87 дітей віком 1-6 міс (42 – народжені шляхом вагінальних пологів, 45 – шляхом КС у термін гестації 36-41 тиж) без вродженої патології, які перебували на грудному вигодовуванні. Діти після КС удвічі частіше мали порушення травлення: часті зригування, рідкий пінистий кал зеленуватого відтінку, метеоризм, коліки. Дітям призначався прийом пробіотика Лактіале GG по 1 краплі 1 р/добу протягом 30 діб. Після його вживання в 91,7% дітей спостерігалось покращення стану. Відзначалися поступові позитивні зміни характеру калу, зменшення нападів плачу та неспокою, кольок і метеоризму. Згідно з даними копрологічного дослідження через 2-3 тиж прийому Лактіале GG покращилися консистенція та колір калу, зменшилася кількість слизу та йодофільної флори. Отже, застосування Лактіале GG сприяє нормалізації стану народжених шляхом КС дітей із гастроінтестинальними розладами.

\*\*\*

Про значний інтерес вітчизняних лікарів до можливостей застосування пробіотичних бактерій із метою покращення стану здоров'я людини, а також у профілактиці та комплексному лікуванні поширених захворювань свідчить значна кількість запитань, поставлених доповідачам в інтерактивному режимі учасниками з різних міст України. Безумовно, такі заходи є дійсно корисними для лікарів з погляду отримання нової доказової інформації, підвищення професійного рівня й обміну практичним досвідом з колегами.

Підготувала **Ангела Томічева**

## ЛАКТІАЛЕ

МІКРОФЛОРА В ПОРЯДКУ, МІЦНИЙ ІМУНІТЕТ!



Для зміцнення імунітету після перенесених захворювань\*

Під час та після застосування антибіотиків\*

У комплексному лікуванні кишкових розладів\*

Застосовується 1 раз на добу\*



Детальніше на **laktiale.ua**  
Перед споживанням рекомендована консультація з лікарем

\* згідно листів відповідності до ДД. Лактіале: капсули по 230 мг, Лактіале: пакетики по 1 г, Лактіале: малюк формула пакетики по 0,5 г. Для отримання детальної інформації про дієву добавку зверніться з листом відповідності. Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Декларація про відповідність продукції «Лактіале» вимогам українського законодавства у галузі харчових продуктів від «26» жовтня 2019 р., Декларація про відповідність продукції «Лактіале» вимогам українського законодавства у галузі харчових продуктів від «26» жовтня 2019 р., Декларація про відповідність продукції «Лактіале» вимогам українського законодавства у галузі харчових продуктів від «24» травня 2019 р., Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Нирівська, 63. тел.: +38 (044) 239-19-40 / факс: +38 (044) 485-26-86 / e-mail: info@farmak.ua / веб-сайт: www.farmak.ua, УНІПРОМО/06/2020/БД/ЛАН/ДМ/001



### Влияние изменений веса на развитие эрозивного эзофагита

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь широко распространена среди людей с избыточным весом и ожирением. Это исследование было посвящено изучению влияния изменения веса на развитие эрозивного эзофагита (ЭЭ).

**Методы.** На основании ретроспективного анализа историй болезни пациентов университетской больницы было отобрано 7123 человека, которые проходили плановые медицинские осмотры в 2012 и 2014 гг. Исключались участники, которым был поставлен диагноз ЭЭ в 2012 г. Изменения индекса массы тела (ИМТ) были классифицированы как снижение, стабильное состояние, легкое или умеренное увеличение.

**Результаты.** Легкое и умеренное увеличение веса повышало риски развития ЭЭ (коэффициент рисков (КР) 1,39; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,06-1,84 и КР 2,80; 95% ДИ 1,87-4,21 соответственно) по сравнению со стабильным весом. Снижение веса уменьшило риски развития ЭЭ (ОШ 0,58; 95% ДИ 0,38-0,90) относительно стабильного веса. После разделения пациентов на 3 группы в соответствии с исходным ИМТ у лиц с легким и умеренным увеличением веса в группе с ожирением и умеренным увеличением веса в группе с избыточной массой тела возросли риски развития ЭЭ по сравнению с участниками, вес которых оставался стабильным (КР 2,08; 95% ДИ 1,29-3,36; КР 3,92; 95% ДИ 1,99-7,73 в группе с ожирением и КР 3,30; 95% ДИ 1,64-6,64 в группе с избыточным весом). Для сравнения: снижение веса в группе с нормальной массой тела снизило риски развития ЭЭ относительно стабильного веса (КР 0,38; 95% ДИ 0,15-0,97).

**Выводы.** Увеличение веса имело положительную связь с развитием ЭЭ у лиц с избыточным весом или ожирением. Снижение веса демонстрировало отрицательную связь с развитием ЭЭ у участников с нормальным весом.

Chung T.H. et al. Effect of Weight Changes on the Development of Erosive Esophagitis. Korean J Fam Med. 2020.

### Морфологические преимущества эндоскопического лечения при обструктивном хроническом панкреатите

Хронический панкреатит связан с периодическими или постоянными болями в животе. Протоковая гипертензия с обструкцией и расширением протоков поджелудочной железы была предложена в качестве основного фактора в механизме возникновения боли при хроническом панкреатите. Имеется много исследований, посвященных облегчению боли после эндоскопического лечения протока поджелудочной железы (ППЖ), в то время как испытаний, касающихся морфологических изменений поджелудочной железы, таких как изменения диаметра ППЖ, паренхимы и, особенно, объема поджелудочной железы, значительно меньше. В рамках данного исследования были проанализированы изменения диаметра протоков и объема паренхимы после эндоскопического лечения ППЖ у пациентов с обструктивным хроническим панкреатитом.

**Методы.** В этом ретроспективном исследовании сравнивались 2 группы пациентов с обструктивным хроническим панкреатитом, которые получили либо эндоскопическое лечение ППЖ, либо консервативную терапию без эндоскопического лечения. После того как из баз данных была извлечена информация относительно возраста, пола, этиологии хронического панкреатита, диабетического статуса, курения и злоупотребления алкоголем, сравнивалась частота изменений объема поджелудочной железы и диаметра ППЖ между двумя группами.

**Результаты.** В исследуемой популяции у 480 пациентов был диагностирован хронический панкреатит в период с января 2006 г. по декабрь 2016 г., у 166 (34,5%) из них имел место обструктивный хронический панкреатит с обструкцией и расширением ППЖ. После пересмотра популяции с учетом критериев исключения для окончательного анализа был отобран 71 пациент: 28 участников получили эндоскопическое лечение ППЖ и 43 – консервативную терапию без какой-либо эндоскопической процедуры. Статистический анализ с использованием моделей пропорциональных рисков Кокса показал, что диабет и эндоскопическое лечение ППЖ были значимыми предикторами увеличения диаметра ППЖ и уменьшения объема паренхимы поджелудочной железы и что только лечение ППЖ влияло на уменьшение объема поджелудочной железы.

**Выводы.** Эндоскопическое лечение ППЖ при обструктивном хроническом панкреатите имеет преимущества относительно морфологических изменений, таких как уменьшение объема поджелудочной железы и увеличение диаметра ППЖ, в течение длительного периода наблюдения.

Lee J.K. et al. Morphological advantages of endoscopic treatment in obstructive chronic pancreatitis. Pancreatol. 2019.

### Схемы лечения *Helicobacter pylori* на основе нитазоксанида: систематический обзор

*Helicobacter pylori* является одной из наиболее распространенных хронических инфекций и основной причиной рака желудка. В настоящее время существует несколько вариантов краткосрочного лечения для эрадикации *H. pylori*, тем не менее отмечается значительное увеличение общих показателей резистентности хеликобактера, в связи с чем существует необходимость в альтернативных терапевтических схемах. Нитазоксанид (NTZ) является антипротозойным препаратом, эффективность которого была оценена в нескольких исследованиях по лечению инфекции *H. pylori*. Целью данного обзора было оценить эффективность и безопасность основанных на NTZ методов лечения инфекции *H. pylori*.

**Методы.** Был проведен поиск в базах данных Pubmed (1946 – август 2019 г.) и Embase (1947 – август 2019 г.) с использованием следующих ключевых слов: *Helicobacter*, *Helicobacter* инфекция, *Helicobacter pylori*, нитазоксанид, тизоксанид, тиазолы, производное тиазола, NTZ. Были оценены соответствующие исследования, включавшие различные режимы лечения с разными показателями эффективности.

**Результаты.** На основании результатов поиска было отобрано 10 исследований, в которых оценивалось лечение инфекции *H. pylori* на основе NTZ. При этом 8 из 10 исследований продемонстрировали показатель излечения >80% по крайней мере в одной группе лечения на основе NTZ. Наиболее частыми нежелательными эффектами в рамках указанных исследований были желудочно-кишечные проявления.

**Выводы.** Схемы на основе нитазоксанида, по-видимому, являются эффективным способом лечения *H. pylori*. В настоящее время идеальная комбинированная терапия с использованием NTZ неизвестна, вместе с тем сочетанное применение NTZ с ингибитором протонной помпы и 1-2 антибиотиками продемонстрировало самые высокие показатели эрадикации *H. pylori*. Лечение на основе нитазоксанида хорошо переносится, в исследованиях сообщалось о минимальной частоте прекращения лечения из-за побочных эффектов.

Lee S. et al. Treatment of *Helicobacter pylori* with nitazoxanide-containing regimens: a systematic review. Infect Dis (Lond). 2020.

### Связь позитивного статуса по CagA с дефицитом витамина B<sub>12</sub> у пациентов с инфекцией *H. pylori*

Инфекция *H. pylori* приводит к развитию различных патологий желудка, таких как гастрит, язвенная болезнь желудка, рак желудка, MALT-лимфома, и различных внежелудочных проявлений. Целью данного исследования было изучить связь между уровнем витамина B<sub>12</sub> в сыворотке и серопозитивностью в отношении цитотоксин-ассоциированного гена A (CagA), который является одним из факторов вирулентности *H. pylori*.

**Методы.** В исследовании приняли участие 289 пациентов, которые соответствовали критериям включения; 213 из них были *H. pylori*-позитивными, 76 – *H. pylori*-негативными. Уровни витамина B<sub>12</sub> и CagA-IgG были оценены у пациентов с диспепсией, перенесших эндоскопию верхних отделов пищеварительного тракта.

**Результаты.** Гистопатологическая оценка в соответствии с модифицированной Сиднейской классификацией выявила лимфоцитарную инфильтрацию у 66,8% пациентов (n=193), активацию – у 46% (n=133), метаплазию – у 11,4% (n=33), атрофию – у 11,4% (n=33), лимфоидные фолликулы – у 21,1% (n=61) участников. Среди *H. pylori*-позитивных пациентов уровень CagA-позитивности составил 57,3% (n=122). Низкий уровень витамина B<sub>12</sub> достоверно коррелировал с наличием *H. pylori* (p=0,02), CagA (p=0,002), лимфоцитов (p=0,006), метаплазии (p=0,001), атрофии (p=0,001) и лимфоидных фолликулов (p=0,006). Была обнаружена статистически значимая связь CagA-позитивности с лимфоцитами (p=0,001) и активацией (p=0,005), в то время как с атрофией такой связи не наблюдалось (p=0,236).

**Выводы.** Дефицит B<sub>12</sub> положительно коррелировал с CagA-позитивностью и активным воспалительным процессом в желудке.

Ulasoglu C. et al. The Relation of Cytotoxin-Associated Gene-A Seropositivity with Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency in *Helicobacter pylori*-Positive Patients. Biomed Res Int. 2019.

### Фекальные маркеры воспаления и активности заболевания при болезни Крона у детей: результаты исследования ImageKids

В настоящее время существует потребность в неинвазивных точных методах мониторинга при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). Целью запланированного вспомогательного проспективного когортного исследования ImageKids было оценить эффективность фекального кальпротектина (ФК) и 3 фекальных маркеров воспаления: S100A12 (FA12), тумор-M2 пируваткиназы (FM2PK) и остеопротегерина (FOPG) в качестве индикаторов ряда характеристик заболевания.

**Методы.** ImageKids – многоцентровое исследование, в котором было запланировано проведение 2 измерений на основе магнитно-резонансной энтерографии (МР-энтерографии) детям 6-18 лет с болезнью Крона. Все пациенты прошли МР-энтерографию, полную оценку данных илеоколоноскопии и предоставили образец кала. Фекальные пробы анализировали на предмет ФК, FA12, FM2PK и FOPG с помощью ELISA.

**Результаты.** Было предоставлено 190 образцов кала 156 детей. Медиана для фекалий составила для ФК 602 (181-1185) мкг/г; для FA12, 21 (3-109) мкг/г; для FM2PK 16 (2-20) Ед/мл; для FOPG, 125 (125-312) мкг/г. Все маркеры коррелировали с простым эндоскопическим индексом активности болезни Крона (SES-CD) и другими показателями активности заболевания, но для ФК отмечались наиболее высокие общие показатели корреляции. Тем не менее FA12 имел значительно более высокую специфичность относительно прогнозирования заживления слизистой оболочки (87% против 70%; p=0,004) и эквивалентную чувствительность (91% против 90%) по сравнению с ФК.

**Выводы.** Это исследование подтвердило, что ФК служит полезным и в целом лучшим маркером для мониторинга воспаления слизистой оболочки при ВЗК. Однако FA12, по-видимому, является более подходящим маркером для прогнозирования заживления слизистой оболочки у детей.

Leach S.T. et al. Fecal Markers of Inflammation and Disease Activity in Paediatric Crohn's Disease: Results from the ImageKids Study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019.

Подготовила Дарья Мазепина



О.М. Радченко, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

# Вибір гепатопротектора для лікування уражень печінки

Особливістю сучасного популяційного здоров'я можна вважати погіршення функціонального стану печінки, що зумовлено сукупністю екзогенних та ендогенних факторів. Ураження печінки відносяться до найпоширеніших порушень, вони практично завжди виступають коморбідним фоном і впливають на ефективність терапії інших хвороб, тому проблема медикаментозного лікування гепатопатології є вкрай актуальною та потребує уваги клініцистів [1, 2].

Насамперед це стосується засад застосування гепатопротекторів (А05В – препарати, що використовуються при захворюваннях печінки), місце яких у стратегії і тактиці лікування уражень печінки дотепер остаточно не визначено, їх призначення відбувається переважно емпірично чи взагалі випадково, всі препарати вважаються нешкідливими та показаними в усіх випадках. Слід зазначити, що деякі гепатопротектори посідають чільні місця в топ-10 продажів медикаментів у нашій країні і при цьому взагалі не належать до життєво важливих лікарських засобів. У запропонованій нами системі профілактики уражень печінки [2] гепатопротектори є базисними медикаментами III етапу. Наявні в сучасній науковій літературі публікації щодо гепатопротекторів переважно стосуються використання лише якогось одного засобу та носять рекламний характер. З метою підсумувати принципи раціонального використання гепатопротекторів для лікування уражень печінки на основі аналізу сучасної наукової літератури проведено аналіз джерел у базі PubMed і вітчизняних періодичних виданнях за ключовими словами «гепатопротектори», «розторопша», «есенціальні фосфоліпіди», «урсодезоксихолева кислота», «лікування гепатиту», «лікування стеатозу», «лікування цирозу печінки».

## Результати та обговорення

Гепатопротектори – неоднорідні група лікарських засобів (від 500 до 700, за різними джерелами), які через різноманітні механізми захищають клітини печінки від пошкодження і тим самим активують її функції. Класифікація гепатопротекторів остаточно не узгоджена, із цього приводу тривають наукові дискусії. На наш погляд, доцільно розподіляти ці засоби на 4 групи: 1) препарати розторопші плямистої й інших рослин; 2) препарати есенціальних фосфоліпідів (ЕФЛ), амінокислот і лецитини; 3) похідні урсодезоксихолевої кислоти та жовчевмісні препарати; 4) інші тваринні, синтетичні та комбіновані препарати. До спільних механізмів дії гепатопротекторів відносяться [5, 8-10]: пригнічення перекисного окиснення ліпідів та зв'язування надлишку продуктів окиснення; підвищення активності ферментів, що беруть участь в окисненні, репарація (відновлення) мембран клітин гепатоцитів; збільшення запасів глутатіону, таурину та сульфатів, що підвищує антиоксидантну активність гепатоцитів; зменшення синтезу прозапальних цитокинів і стабілізація мембрани гепатоциту (протизапальний ефект); зменшення некрозу гепатоцитів, стимуляція активності колагеназ і блокада ферментів синтезу сполучної тканини (антифібротична дія). Більшість гепатопротекторів є комплексними препаратами (містять не одну речовину) та похідними рослин, що значно збільшує кількість механізмів дії, однак часто всі клітинні механізми – реалізатори ефекту засобу невідомі, а ефективність препарату перевірена чи доведена лише емпірично в клініці. На думку провідних клініцистів, при більшості нозологій і клінічних ситуацій гепатопротектори мають лише допоміжне значення, оскільки не покращують перебігу печінкової патології, хоча дещо знижують смертність [6, 8, 9]. Безумовно, гепатопротектори найчастіше застосовуються для лікування різноманітних хвороб печінки, проте доцільність їх використання слід розглядати після вирішення питання етіотропної терапії (медикаментозної та/або немедикаментозної) і завжди пам'ятати про поліпрагмазію та принцип протидії організму лікам, особливо коли йдеться про комплексні та полікомпонентні рослинні засоби, роль яких у розвитку та прогресуванні токсичних уражень печінки останнім часом переглядається. Ми вважаємо, що вибір гепатопротектора для лікування ураження печінки можливий за нозологічним (гепатит, цироз печінки тощо) чи синдромальним (цитоліз, холестаз, фіброзування тощо) принципами.

## Нозологічний підхід до вибору гепатопротектора

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП, жировий гепатоз, стеатогепатоз), яка виникає за умов інфільтрації 66% гепатоцитів ліпідами, є найчастішим патологічним станом сьогодення, що зумовлено поширенням порушень вуглеводного та ліпідного метаболізму в населення. НАЖХП потребує передусім корекції провідної причини, модифікації стилю життя, патогенетичної терапії (препарати, які зменшують інсулінорезистентність і підвищують чутливість до інсуліну,

ліпідознижувальна терапія, засоби пригнічення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи) [2, 11]. Гепатопротектори захищають мембрани гепатоцитів від пошкоджень, покращуючи та відновлюючи їхні фізико-хімічні властивості і транспортні системи; збільшують антиоксидантний потенціал та, що особливо важливо, мають гіполіпідемічний і ліпотропний ефекти. З-поміж гепатопротекторів найбільше значення мають урсодезоксихолева кислота (УДХК), ЕФЛ, похідні ліпоєвої та амінокислот (аргініну, метіоніну, холіну), тіотріазолін (табл. 1). Менш переконливий позитивний вплив мають комбіновані рослинні препарати [10] (Апкосул, Лів.52, Вімлів) і гомеопатичні засоби. Оскільки стратегічним напрямом лікування стеатозу є нормалізація ліпідного та вуглеводного метаболізму, гепатопротектора терапія має проводитися тривалими курсами обов'язково на фоні оптимізації харчування та фізичної активності. Перевага надається пероральним гепатопротекторним засобам із застосуванням декількома повторними курсами тривалістю до 2 міс кожен.

Гепатити лікують залежно від походження, активності, вираженості основних клініко-лабораторних синдромів, використовуючи, крім обов'язкових модифікації стилю життя й етіотропної терапії, гепатопротектори. Вірусні гепатити потребують передусім противірусного лікування, що призначається з урахуванням не тільки виду вірусу, стадії (реплікація), генотипу, кількості вірусних копій тощо, а й доступності та вартості медикаментів. Гепатопротектори мають застосовуватися переважно у випадках відмови від противірусної терапії або після неї. На практиці противірусні препарати призначають одночасно з гепатопротекторами, однак дані наукових досліджень неоднозначні. Це стосується, зокрема, одночасного застосування інтерферонів, які мають вплинути на вірус внутрішньоклітинно, та гепатопротекторів, які зміцнюють мембрану клітини і тим самим перешкоджають проникненню лікарського засобу до клітини. З урахуванням цього при відмові від противірусної

терапії чи після неї перевагу слід надавати рослинним засобам з певною противірусною активністю та сполукам ембріональної тканини. Противірусна активність описана в низки рослин, як-от: лимонник китайський, який сповільнює апоптоз і має противірусний ефект через зниження вмісту HBV-ДНК та HCV-РНК; філантус гіркий, що інактивує віруси гепатиту В через пригнічення активності їхньої ДНК-полімерази; пасльон; солодка, гліциризин якої регулює активацію Т-клітин, індукує інтерферон- $\gamma$ , активує NK-клітини, сприяє диференціації Т-лімфоцитів тимуса. Органічні сполуки ембріональної тканини активують цитотоксичні Т-лімфоцити та Т-кілери, відповідальні за знищення клітин-вірусоносців, а також індукують синтез інтерферонів  $\alpha$ ,  $\beta$  і  $\gamma$ , підвищуючи їх рівень у крові в 4-6 разів, що сприяє прискоренню елімінації вірусу. Певна противірусна активність описана також у комплексних рослинних засобів, утім, її недостатньо для подолання вірусу в печінці. Противірусна та протизапальна активність були підставами для застосування похідних розторопші [6, 9] для лікування вірусних гепатитів, хоча результати не є однозначними [10]. Виражені синдроми мезенхімального запалення, цитолізу, холестазу можуть коригуватися гепатопротекторами.

Алкогільний токсичний гепатит є формою алкогольної хвороби печінки, який за поширеністю посідає друге місце серед усіх уражень печінки і рідко діагностується на практиці [2]. Алкогольним ураженням печінки приділяється мало уваги як лікарями, так і науковцями. Зважаючи на часте вживання алкоголю в нашій країні, у тому числі слабоалкогольних напоїв, частота алкогольного ураження печінки має бути досить високою. Основою лікування алкогольного гепатиту є категорична відмова пацієнта від алкоголю будь-якого виду в будь-якій кількості. Важливою складовою лікування власне алкоголізму та алкогольної нейропатії зокрема є гепатопротектори. Рекомендовано призначати гепатопротектори з різними провідними механізмами дії, які зміцнюють і відновлюють пошкоджені



О.М. Радченко

| Таблиця 1. Застосування гепатопротекторів при гепатозах і гепатитах |                                       |                                                                            |                                                   |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Ситуація                                                            | Речовина                              | Препарати рекомендовані                                                    | Обережно (не рекомендовані)                       |
| НАЖХП                                                               | УДХК                                  | Урсохол, Урсофальк, Урсосан                                                |                                                   |
|                                                                     | ЕФЛ                                   | Ессенціале, Енерлів, Ліволін, Гепафорте                                    |                                                   |
|                                                                     | Аргінін + бетаїн                      | Цитраглінін                                                                |                                                   |
|                                                                     | Метіонін                              | Гепаметіон, Гептрал                                                        |                                                   |
|                                                                     | Ліпоєва кислота                       | Альфа-ліпон, Діаліпон, Ліпоїна, Тіоктацид, Тіо-ліпон, Берлітін, Еспа-ліпон |                                                   |
|                                                                     | Тіотріазолін                          | Тіотріазолін                                                               |                                                   |
| Вірусні гепатити, активна фаза                                      | Лимонник китайський                   | Біцикллол, Трицикллол                                                      |                                                   |
|                                                                     | Комбіновані амінокислоти              | Гепаризин                                                                  |                                                   |
|                                                                     | Філантус, пасльон                     | Апкосул, Лів.52                                                            |                                                   |
|                                                                     | Сполуки ембріональної тканини         | Ербісол                                                                    |                                                   |
| Алкогільна хвороба печінки                                          | ЕФЛ                                   | Ессенціале, Енерлів, Ліволін, Гепафорте                                    | Цитраглінін (розчин для пиття містить спирт)      |
|                                                                     | Адеметіонін (за відсутності азотемії) | Гепаметіон, Гептрал, Гептор з антидепресивним ефектом                      | Метіонін (Метіонін, Рехол, Геп-Арт)               |
|                                                                     | Аргінін                               | Глутаргін, Аргінін, Цитраглінін                                            | Розчин артишоку (Хофітол) для пиття містить спирт |
|                                                                     | УДХК                                  | Урсохол, Урсофальк, Урсосан                                                |                                                   |
|                                                                     | Тіотріазолін                          | Тіотріазолін                                                               |                                                   |
|                                                                     | Препарат артишоку                     | Хофітол, Цинарікс (дезінтоксикаційна, діуретична дія)                      |                                                   |
| Медикаментозні токсичні гепатити                                    | Сілібінін (розторопша)                | Гепарсил, Дарсил, Силібор, Триосил, Карсил, Легалон                        |                                                   |
|                                                                     | ЕФЛ                                   | Ессенціале, Енерлів, Ліволін, Гепафорте                                    |                                                   |
|                                                                     | УДХК                                  | Урсохол, Урсофальк, Урсосан                                                |                                                   |
|                                                                     | Антиоксидантна фракція                | Гепадиф                                                                    |                                                   |
|                                                                     | Глутатіон                             | Гепавал                                                                    |                                                   |
|                                                                     | Лецитин                               | Ліпін, Ліолів                                                              |                                                   |
| Професійні та інші токсичні гепатити                                | Тіотріазолін                          | Тіотріазолін                                                               |                                                   |
|                                                                     | ЕФЛ                                   | Ессенціале, Енерлів, Ліволін, Гепафорте                                    |                                                   |
|                                                                     | Лецитин                               | Ліпін, Ліолів                                                              |                                                   |
|                                                                     | Препарати артишоку                    | Хофітол, Цинарікс (діуретична та дезінтоксикаційна дія)                    |                                                   |
| Аутоімунний гепатит                                                 | Тіотріазолін                          | Тіотріазолін                                                               |                                                   |
|                                                                     | ЕФЛ                                   | Ессенціале, Енерлів, Ліволін, Гепафорте                                    | Біцикллол, Трицикллол                             |
|                                                                     | Препарати солодки                     | Гепаризин                                                                  |                                                   |
|                                                                     | УДХК                                  | Урсохол, Урсофальк, Урсосан (імуномодуючий ефект)                          |                                                   |
|                                                                     | Сполуки ембріональної тканини         | Ербісол                                                                    |                                                   |



мембрани гепатоцитів, зменшують процеси пероксидації, активують ферментні системи клітин печінки і її детоксикаційну здатність. Це передусім ЕФЛ, препарати амінокислот адеметіоніну й аргініну, УДХК, похідні артишоку та синтетичний тіотріазолін. Є дані про застосування похідних розторопші [5, 9], хоча незаангажовані науковці відзначають певні розбіжності в доказах ефективності [10]. Не слід використовувати оральні форми препаратів, які містять спирт, навіть і в невеликій кількості. Похідних метіоніну також краще уникати, натомість застосовувати адеметіонін, оскільки перетворення метіоніну в пошкодженій алкоголем печінці може бути недостатнім і це спровокує пришвидшення азотемії. Виражені синдроми мезенхімального запалення, цитолізу, холестазу можуть коригуватися гепатопротекторами; при цьому слід пам'ятати, що алкогольне ураження печінки часто супроводжується розвитком синдрому холестазу, який обмежує використання деяких гепатопротекторів (табл. 2).

Медикаментозний токсичний гепатит є недостатньо дослідженою формою ураження печінки, він може бути спричинений величезною кількістю препаратів, серед яких на першому місці протипухлинні та протитуберкульозні засоби з тривалим періодом застосування, а також антибіотики, психотропні та протисудомні ліки, статини тощо. 3-поміж гепатопротекторів для лікування медикаментозних уражень печінки найбільше значення мають похідні розторопші; ЕФЛ, які захищають мітохондрії та мікосомальні ензими від пошкодження; УДХК, що прискорює виведення токсинів із жовчю; похідні амінокислот (лецитину, глутатіону) й антитоксична фракція екстракту печінки, тіотріазолін.

Інші токсичні гепатити, передовсім професійні, що найчастіше зумовлені впливом свинцю (вихлопні гази), кадмію (викиди підприємств, теплових електростанцій), інших важких металів, потребують перш за все повного припинення контакту з етіологічним чинником, чого не завжди можливо досягти, а отже, ефективність лікування буде невисокою. Крім вищезазначених антиоксидантних гепатопротекторів (ЕФЛ, похідні лецитину), використовуються препарати артишоку з діуретичними та дезінтоксикаційними властивостями.

Наявні літературні дані щодо лікування аутоімунного гепатиту гепатопротекторами є найменш конкретними. Комбінований рослинний засіб, складовою якого є гліциризин із солодки, регулює активацію Т-клітин, індукує інтерферон-γ, активує НК-клітини, сприяє диференціації Т-лімфоцитів тимуса; ЕФЛ активують продукцію антитіл до різних антигенів; похідні УДХК мають імуномодуючий ефект; Ербісол, що містить сполуки ембріональної тканини, активує цитотоксичні Т-лімфоцити та Т-кілери, індукує синтез природних антитіл. Виражені синдроми мезенхімального запалення, цитолізу, холестазу можуть коригуватися гепатопротекторами, як і фіброзування.

Цироз печінки практично завжди є наслідком гепатиту, який може залишатися непоміченим. Режим і лікувальні заходи у хворих на цироз печінки визначаються етіологічними факторами, ступенем активності та компенсації, наявністю системних ускладнень і супутньої патології. Необхідно повністю виключити алкогольні напої, гепатотоксичні речовини, транквілізатори та снодійні засоби. Призначати гепатопротектори слід не емпірично, а за чіткими показаннями – за синдромами: цитолітичним, мезенхімально-запальним, холестатичним,

інтоксикаційним унаслідок шунтування, гепаторенальним, енцефалопатичним, оскільки правилом ведення пацієнта із цирозом печінки є максимальне обмеження медикаментозного навантаження.

### Синдромальний підхід до вибору гепатопротектора

У багатьох складних клінічних ситуаціях стратегія лікування будується не стільки на етіологічному варіанті ураження печінки, скільки на синдромному, тобто на синдромах цитолізу, мезенхімального запалення, холестазу, фіброзування, детоксикації, гепаторенального, енцефалопатичного тощо, що дозволяє швидше усунути клінічні та/або лабораторні прояви uszkodження печінки.

Синдром цитолізу, що лабораторно проявляється зростанням рівня трансаміназ, суттєво зменшується під впливом ЕФЛ, які відновлюють мембрани гепатоцитів за рахунок вбудови ЕФЛ у місця пошкодження мембран й активують функції транспортних систем; похідних розторопші, які мають мембраностабілізуювальну дію внаслідок стимуляції полімерази А ядра, збільшення синтезу білків на рибосомах і підвищення утворення фосфоліпідів [6]. За умов значної вираженості синдрому цитолізу рекомендується крапельне введення комбінованих розчинів, які підвищують стійкість мембран гепатоцитів до перекисного окиснення та відновлюють активність ферментів, у стаціонарних умовах.

Синдром мезенхімального запалення, якому притаманні зростання осадових проб, рівня гострофазових білків, ШОЕ, коригується препаратами розторопші [6], протизапальна дія якої зумовлена зменшенням активності ліпоксигенази та простагландинсинтази, пригніченням утворення лейкотрієнів (В4), простагландинів і ядерного фактора κВ; ЕФЛ, які пригнічують синтез прозапальних цитокінів і нормалізують продукцію простагландинів; УДХК, яка зменшує продукцію трансформуючого фактора росту α та фактора некрозу пухлин α; похідними лимоннику китайського, лецитином і комбінованими амінокислотними засобами. Слід сказати, що практично всі гепатопротектори мають певну протизапальну дію, що забезпечується різними механізмами: стабілізацією мембран гепатоцитів, зменшенням активності низки ферментів (ліпоксигенази, простагландинсинтази) та пригніченням продукції активних речовин запалення (цитокіни/інтерлейкіни, простагландини, фактор некрозу пухлин α, трансформуючий фактор росту α).

Синдром холестазу, що лабораторно маніфестує зростанням умісту лужної фосфатази та γ-глутамілтранспептидази, досить добре піддається корекції під впливом УДХК, що підтверджено власним багаторічним клінічним досвідом [3], адеметіоніну, препаратів артишоку. Антихолестатичний ефект УДХК пояснюється пригніченням синтезу токсичних жовчних кислот (ЖК) у жовч за рахунок конкурентного захоплення УДХК рецепторами тонкої кишки та стимуляцією екзоцитозу в гепатоцитах унаслідок активації Ca<sup>2+</sup>-залежної α-протеїнкінази, що має наслідком зменшення концентрації гідрофобних ЖК (холевої, літохлевої, дезоксихолевої та ін.) [11]. Холеретична дія відбувається внаслідок індукції гідрокарбонатного холерезу, що посилює виведення гідрофобних ЖК до кишок. Холеретична дія реалізується за двома механізмами: осмотичним і секреторним.

Осмотичний холерез притаманний усім ЖК, які сприяють секреції завдяки пасивному току води й електролітів, що знижує підвищений осмотичний тиск, зумовлений виділенням ЖК до жовчних каналців [7]. Секреторний холерез був відкритий у 1980 р. Дюмоном і співавт. і пов'язаний із секрецією гідрокарбонатних іонів [7]. Крім того, УДХК активує фарнезоїд-Х-рецептор α, який регулює проліферацію, диференціацію та секреторну активність холангіоцитів [4]. УДХК забезпечує також зменшення літогенності жовчі та має літолітичний ефект унаслідок зменшення секреції холестерину в жовч. У 1970-х роках групи дослідників під керівництвом Хофманна та Макіно довели здатність хенодезоксихолевої кислоти й УДХК розчиняти холестеринові жовчні камені. УДХК є більш полярною, тому утворює менше міцел. Холестаз за умов уражень печінки є внутрішньопечінковим, проте певну користь мають також гепатопротектори, рекомендовані при супутніх дискінезіях жовчних шляхів, холециститах, постхолецистектомічному синдромі. Не слід призначати за умов холестазу похідні розторопші й ЕФЛ.

Фіброзоутворення та перехід гепатиту в цироз завжди є наслідком тривалого активного запалення. Останнє призводить до розвитку цирозу печінки, при якому морфологічні зміни стають незворотними. Цей процес відбувається постійно, але переважно він прихований як від лікарів, так і від пацієнтів, оскільки дотепер ми не маємо впроваджених недискутабельних лабораторних критеріїв фіброзування, хоча запропоновані різні шкали та системи обрахунку балів. Гепатопротектори мають допоміжне значення для зниження фіброзоутворення, однак зменшення проявів та активності запалення і цитолізу під впливом цих засобів автоматично зменшить у подальшому формування сполучної тканини. Серед гепатопротекторів, які зменшують саме фіброзування, можна назвати похідні розторопші [6, 9], які діють через пригнічення активності ядерного фактора κВ, протеїнкіназ, зменшення кількості вільних радикалів, зниження активності зірчастих клітин печінки, зменшення їх проліферації та трансформації в міофібробласти, безпосереднє пригнічення синтезу колагену; ЕФЛ, які сповільнюють синтез колагену та підвищують активність колагенази; УДХК; комбіновані амінокислотні засоби.

Порушення детоксикаційної функції внаслідок шунтування (портальний цироз, портальна гіпертензія, портокавальне шунтування) може дещо зменшуватися за умов застосування гепатопротекторів через зв'язування аміаку та/або прискорення утворення сечовини з нього. З такою метою запропоновано використовувати похідні глутатіону, ліпоєвої кислоти, амінокислот аргініну, орнітину; а також комбінацію холіну із сорбітом, антиоксидантну фракцію печінки. Адеметіонін застосовується в разі відсутності азотемії. Похідних метіоніну краще уникати через сповільнення перетворення його на активну форму у випадку цирозу.

Лікування гепаторенального синдрому (прогресуючого зниження ниркового кровотоку та швидкості клубочкової фільтрації, що є формою ниркової недостатності на фоні цирозу печінки) є значною проблемою, оскільки в такого пацієнта вже наявна недостатність щонайменше двох життєво важливих органів – печінки та нирок. Пацієнтам відміняють усі гепато- та нефротоксичні препарати, призначають альбумін із вазопресинном, гемодіаліз. Застосування гепатопротекторів можливе тільки на ранніх стадіях гепаторенального синдрому, коли швидкість клубочкової фільтрації та функціональні показники печінки змінені незначно. Запропоновані препарати артишоку, які мають діуретичну та дезінтоксикаційну дію, а також комбінації холіну із сорбітом і глутамінової кислоти з аргініном, сорбітом й іонами (інфузія в стаціонарних умовах). Уникати слід препаратів лимоннику китайського та метіоніну.

Печінкова енцефалопатія, супутні депресія, дистимія, що є частими проявами декомпенсації цирозу печінки, характеризуються порушеннями свідомості, поведінки, зміною особистісних рис, неврологічними симптомами, змінами на електроенцефалограмі внаслідок токсичного впливу на центральну нервову систему аміаку й інших шкідливих речовин, що адсорбуються з кишок. Прояви печінкової енцефалопатії зменшуються за умов адекватного лікування порушень детоксикаційної функції печінки та/або гепаторенального синдрому. Гепатопротектори мають допоміжне значення в терапії печінкової енцефалопатії і можуть використовуватися лише на І-ІІ стадіях цього патологічного процесу, також можливе їх застосування з метою профілактики. Рекомендовані похідні амінокислот аргініну, адеметіоніну (але не метіоніну) з антидепресивним ефектом і комбіновані засоби.

### Висновки

Проблема застосування гепатопротекторів для лікування уражень печінки є актуальною та потребує уваги клініцистів. Гепатопротектори (препарати розторопші й інших рослин, похідні амінокислот, ЕФЛ, лецитини, УДХК, жовчевмісні засоби та ін.) мають протизапальний, антиоксидантний, детоксикаційний, мембраностабілізуювальний ефекти. Підбір гепатопротектора для лікування уражень печінки може здійснюватися за нозологічним (стеатоз, гепатит) чи синдромальним (цитоліз, запалення, холестаз, фіброзування, енцефалопатія, інтоксикація) принципом.





# ШВИДКІ ТЕСТИ «ФАРМАСКО» В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

## Скринінг вірусних гепатитів В та С



### CITO TEST® Гепатит В, CITO TEST® Гепатит С

- Чутливість: більше 99,9%
- Специфічність: 99,9%
- Облік результату: через 10-15 хв



Швидкі тести на вірусні гепатити рекомендовані міжнародними та національними протоколами для скринінгу вірусних гепатитів В та С<sup>1</sup>

## Діагностика хелікобактерної інфекції



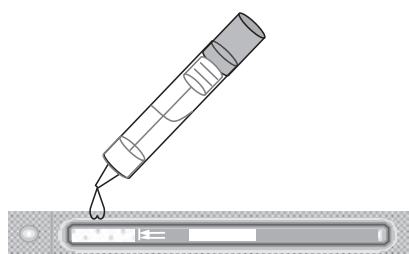
### CITO TEST® H.Pylori Ag

- Чутливість: більше 99,9%
- Специфічність: 99,0%
- Облік результату: через 10 хв



Рекомендовано Маастрихт V та національними протоколами для скринінгу хелікобактерної інфекції у пацієнтів з диспепсією

## Скринінг колоректального раку



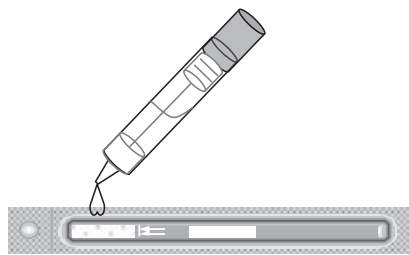
### CITO TEST® FOB

- Чутливість: більше 99%
- Специфічність: 99%
- Облік результату: через 10 хв



Рекомендовано міжнародними<sup>2</sup> та національними<sup>3</sup> протоколами для пацієнтів 50-75 років

## Скринінг запальних захворювань кишківника



### CITO TEST® Calprotectin

- Чутливість: більше 94%
- Специфічність: 93%
- Облік результату: через 10 хв



Найефективніший неінвазивний скринінг запальних захворювань кишківника, рекомендований міжнародними<sup>4,5</sup> та національними протоколами



**ШВИДКО**  
оцінка результату  
через 10-15 хв



**ТОЧНО**  
висока чутливість  
та специфічність



**ДОСТУПНО**  
в аптеках та  
медзакладах!



**ЗРУЧНО**  
можливе тестування як в медичних  
закладах, так і в домашніх умовах\*

## ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ – ШВИДКО ТА ВПЕВНЕНО ВІД ДІАГНОЗУ ДО ЛІКУВАННЯ!

Інформація для медичних установ та лікарів.

1. Здоров'я України, № 8, квітень 2019 р., В.П. Шилупін, д.м.н., професор, А.В. Неверовський, кафедра внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ - Проблема хронічних вірусних гепатитів в умовах реформування первинної ланки медичної системи в Україні  
2. Практическое руководство Всемирного гастроэнтерологического общества (ВГО) и Международного союза по профилактике рака пищеварительной системы: Скрининг колоректального рака  
3. Наказ МОЗ України № 504 Про затвердження Порядку надання первинної медичної допомоги  
4. Практические Рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации Синдром раздраженного кишечника: Глобальная перспектива  
5. Глобальные практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации Воспалительная болезнь кишечника

\* Тести для самоконтролю можуть використовуватися в домашніх умовах.

ДВ № 105 від 06.12.2018 р., ДВ № 37 від 03.11.2016 р., ДВ № 81 від 01.08.2017 р.  
ZU\_red\_01.20

ТОВ «ФАРМАСКО»

тел./факс: +38 (044) 537 08 04

e-mail: [contact@pharmasco.com](mailto:contact@pharmasco.com)

[www.pharmasco.com](http://www.pharmasco.com)

**Pharmasco**®

ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ





# Скринінг пацієнтів із найчастішими гастроентерологічними синдромами в практиці сімейного лікаря

Останніми десятиліттями великого поширення набули функціональні порушення шлунково-кишкового тракту (ШКТ), серед яких найбільш розповсюдженими є функціональна диспепсія (ФД) і синдром подразненого кишечника (СПК). Важливим пунктом ведення пацієнтів цього профілю є скринінг органічних захворювань ШКТ, котрі можуть не тільки бути первинною причиною виникнення гастроентерологічної симптоматики, а й маскувати свій перебіг під виглядом функціональної патології системи травлення.



кандидата медичних наук Павла Олеговича Колесника.

Під час науково-практичної конференції з міжнародною участю «Компетенції сімейного лікаря в питаннях реабілітації пацієнтів» (5-6 грудня 2019 року, м. Київ) проблемі скринінгу пацієнтів із найчастішими гастроентерологічними синдромами була присвячена доповідь керівника міжнародного напрямку Української асоціації сімейної медицини, доцента кафедри терапії та сімейної медицини ФПО Ужгородського національного медичного університету,

## Доказовий скринінг у практиці сімейного лікаря

На сьогодні скринінг є одним з основних методів вторинної профілактики багатьох захворювань, за допомогою якого можна виявити певні патологічні стани ще на доклінічних стадіях розвитку і, відповідно, попередити їх прогресування за рахунок вчасно розпочатого лікування. Натомість рутинне призначення значної кількості діагностичних і лабораторних досліджень може призводити до накопичення помилкових результатів і подальшого непотрібного лікування. Вищезазначене стало підставою відміни наказу МОЗ України «Про диспансеризацію населення». Незважаючи на це, в нашій країні дотепер не розроблено програми доказового скринінгу населення, що є причиною високого рівня смертності й інвалідності, насамперед від злоякісних новоутворень.

У ракурсі сучасних світових тенденцій скринінговими тестами з високим рівнем доказовості вважаються такі, як визначення рівня глюкози крові та холестерину, а також виявлення основних маркерів колоректального раку, ВІЛ, гепатитів В і С. Загальний аналіз крові та сечі, електрокардіографія, що донедавна були основою диспансерного нагляду, наразі до скринінгових методів не належать.

Необхідно відзначити велике значення скринінгу вірусних гепатитів В і С. Відповідно до даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), Україна належить до країн із високим рівнем розповсюдженості вірусу гепатиту С. Тому кожен сімейний лікар зобов'язаний рекомендувати проведення серологічного тестування на гепатит С усім дорослим пацієнтам. Крім того, враховуючи рівень поширеності вірусу гепатиту В в Україні, доцільним є виявлення HBsAg вірусу гепатиту В серед пацієнтів групи високого ризику. Швидко та доступна діагностика вірусних гепатитів в амбулаторних умовах стала можливою завдяки появі на фармацевтичному ринку України таких експрес-тестів, як CITO TEST® HCV та CITO TEST® HBsAg вітчизняної компанії «Фармаско», точність і специфічність яких становить понад 99,9%.

На прикладі клінічного випадку доповідач представив алгоритм скринінгу пацієнта з недослідженою функціональною патологією на первинній ланці медичної допомоги. Жінку, 49 років, без шкідливих звичок, протягом декількох років непокоїть дискомфорт у ділянці епігастрію, тяжкість і відчуття переповнення після їди, здуття, періодичні зміни випорожнень зі схильністю до проносів. Останнім часом пацієнтка відзначала загострення зазначеної симптоматики. При об'єктивному огляді патологічних змін не виявлено. Зважаючи на вищезазначені клінічні симптоми, було висунуто припущення щодо наявності в пацієнтки синдрому перехресту (overlap-синдрому) ФД і СПК.

Спираючись на описаний клінічний випадок, О.П. Колесник детально розглянув питання щодо алгоритму скринінгової діагностики в пацієнтів цього профілю. Так, усім хворим, які звертаються за медичною допомогою на первинній ланці, показане проведення загальнопопуляційного скринінгу: визначення індексу маси тіла та окружності талії, вимірювання артеріального тиску, аналіз ліпідного спектра та рівня глюкози крові, проведення маммографії та тесту Папаніколау, а також виявлення основних маркерів ВІЛ, вірусних гепатитів В і С. Крім того, важливим завданням сімейного лікаря при веденні пацієнтів із клінічним ураженням ШКТ є застосування тих методів дослідження, за допомогою яких можна виявити певну гастроентерологічну патологію, перебіг котрої може бути як безсимптомним, так і реалізуватися під маскою інших захворювань ШКТ. Далі доповідач детально розглянув особливості клінічного ведення пацієнтів, які страждають на ФД і СПК.

## Пацієнт із синдромом ФД

Відповідно до Римських критеріїв IV, діагноз ФД встановлюється за наявності низки симптомів тривалістю щонайменше протягом 3 міс при загальній тривалості 6 міс: відчуття переповнення після прийому їжі; раннє насичення; дискомфорт або відчуття печії в епігастрії.

Обов'язковою умовою підтвердження діагнозу ФД є відсутність органічної патології. Так, у пацієнта з попереднім діагнозом

ФД можуть бути наявні такі приховані захворювання, як хелікобактер-асоційована гастродуоденальна патологія, а також онкологічні захворювання ШКТ. Відповідно, діагностична програма пацієнта з діагнозом ФД повинна включати насамперед проведення скринінгу раку шлунка та хелікобактерної інфекції.

З метою виключення раку шлунка в осіб із недослідженою ФД слід звернути увагу на наявність так званих червоних прапорців. До цих симптомів відносять блювання кров'ю та мелену (ознаки шлунково-кишкової кровотечі); немотивовану анемію; немотивовану прогресуючу втрату маси тіла (понад 10% протягом 3 міс); прогресуючу дисфагію, одиофагію; персистуюче блювання; підвищення ШОЕ та лейкоцитоз; надключичну лімфаденопатію, об'ємне утворення в епігастрії.

Виявлення хоча б одного або декількох із вищезазначених симптомів свідчить про необхідність обов'язкового проведення фіброгастродуоденоскопії (ФГДС) із гастробіопсією та гістологічним дослідженням матеріалу. Крім того, виконання ФГДС рекомендоване для пацієнтів із ФД віком понад 50 років без тривожних ознак. За відсутності червоних прапорців рутинне призначення ендоскопічного обстеження не рекомендоване. Сказане підтверджують результати дослідження NIVEL (2011), у якому вивчалася доцільність ендоскопічного обстеження в пацієнтів із недослідженою диспепсією. Так, при рутинному призначенні ФГДС рак шлунка був виявлений лише в 0,2% хворих, натомість відсутність будь-яких патологічних змін спостерігалось аж у 55% випадків. Це свідчить про недоцільність рутинного застосування зазначеного методу з метою скринінгу онкологічної патології ШКТ.

Після цього П.О. Колесник детально розглянув стратегію діагностики та лікування хелікобактерної інфекції згідно з рекомендаціями Маастрихтського консенсусу V (2015) (рис.). Для виключення інфекції *Helicobacter pylori* у хворих із недослідженою диспепсією необхідно в першу чергу застосовувати неінвазивні методи діагностики у вигляді швидких тестів для виявлення антигенів хелікобактера (стратегія Test-and-treat). З цієї метою компанія «Фармаско» пропонує застосовувати власний експрес-тест для діагностики хелікобактерної інфекції. Цей продукт дозволяє точно (чутливість >99,9%, специфічність >99,0%) та швидко (оцінка результату через 10 хв) виявляти антигени хелікобактера без потреби в спеціальній підготовці пацієнта перед проведенням дослідження.



Рис. Стратегії ведення пацієнтів із підозрою на інфекцію *H. pylori* відповідно до Маастрихтського консенсусу V (2015)

Застосування ендоскопічного обстеження рекомендоване лише в літніх хворих із наявністю симптомів тривоги та високим ризиком раку шлунка, визначеного за шкалою обтяжуючих факторів (>5 балів).

Проведення антихелікобактерної терапії рекомендується лише за умови позитивних результатів тестування на наявність *H. pylori*. Алгоритм фармакологічного менеджменту таких пацієнтів, згідно з настановами Маастрихт V, передбачає застосування різноманітних схем антихелікобактерної терапії, котрі в більшості випадків призначаються на період 10-14 днів.

## Пацієнт із СПК

Відповідно до Римських критеріїв IV, основним симптомом, що вказує на СПК, є наявність абдомінального болю, пов'язаного з актом дефекації. Крім того, в цих хворих відзначаються розлади шлунково-кишкової моторики, що може проявлятися діареєю або закрепам. Залежно від різновиду порушення спорожнення кишечника класифікація СПК є такою: СПК із переважанням запорів; СПК із переважанням діареї; СПК зі змішаними ритмами дефекації; СПК без класифікації.

У разі сумнівів щодо функціонального генезу захворювання необхідно звернути увагу на критерії, що вказують на ймовірність органічної патології:

- початок хвороби в середньому та старшому віці;
- гостра поява симптомів;
- прогресування симптомів;
- нічні симптоми;
- анорексія та втрата ваги;
- гарячка;
- кишкова кровотеча;

- діарея без болю;
- стеаторея;
- непереносимість глютену.

Встановлення діагнозу СПК базується на аналізі скарг пацієнта та детальному об'єктивному огляді. Відповідно до рекомендацій Американської асоціації гастроентерологів, проведення додаткових інвазивних обстежень пацієнтам віком до 50 років із типовою клінікою СПК і відсутністю симптомів тривоги не рекомендоване. До симптомів тривоги належать безпричинна втрата ваги (понад 10% від вихідної маси тіла); залізодефіцитна анемія; обтяжений сімейний анамнез (неспецифічні запальні захворювання кишечника (НЗК), целиакія, колоректальний рак, спру).

У пацієнтів груп помірного ризику віком ≥50 років рекомендовано застосовувати один із таких методів: щорічний тест калу на приховану кров, сигмоїдоскопія кожні 5 років, колоноскопія кожні 10 років.

До захворювань, з котрими обов'язково має проводитися диференційна діагностика в пацієнта із попереднім діагнозом СПК, належать НЗК (хвороба Крона та неспецифічний виразковий коліт), а також онкопатологія ШКТ. Так, найефективнішим неінвазивним методом скринінгу НЗК вважається виявлення в калі білка кальпротектину, що є основним маркером нейтрофільного запалення при захворюваннях ШКТ. Від наявності кальпротектину в калі залежатиме подальша тактика ведення пацієнта, а саме вирішення питання щодо доцільності призначення ендоскопічного обстеження кишечника. Крім того, виявлення цього маркера дозволяє зробити висновок щодо ефективності базисного лікування НЗК і ймовірності рецидиву захворювання. Застосування швидких тестів для виявлення кальпротектину рекомендується значною кількістю міжнародних і вітчизняних настанов, як-от Глобальні практичні рекомендації Всесвітньої гастроентерологічної організації «Запальна хвороба кишечника» та «Синдром подразненого кишечника: глобальна перспектива»; Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної та третинної медичної допомоги «Запальні захворювання кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт)». Усе це свідчить про високу ефективність та велику доказову базу зазначеного методу неінвазивної діагностики.

Не менш важливим при веденні пацієнтів із СПК є призначення тестів для виявлення прихованої крові в калі. Це дослідження вважається скринінговим методом діагностики колоректального раку й інших злоякісних пухлин кишечника, а також дозволяє судити про наявність кровотечі з нижніх відділів ШКТ. Висока діагностична цінність цього методу підтверджена значною кількістю доказових досліджень. Його використання з метою скринінгу онкопатології ШКТ рекомендується не лише державними настановами (Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Діагностика та лікування колоректального раку»), а й сучасними рекомендаціями міжнародної доказової медицини (Практичні настанови Всесвітнього гастроентерологічного товариства та Міжнародного союзу з профілактики раку травної системи «Скринінг колоректального раку»).

Віднедавна завдяки компанії «Фармаско» в Україні з'явилися доступні й ефективні засоби експрес-діагностики для виявлення кальпротектину та прихованої крові в калі, серед яких CITO TEST® Calprotectin та CITO TEST® FOB. Так, CITO TEST® Calprotectin дозволяє швидко (оцінка результату через 10 хв) та точно (чутливість >94%, специфічність 93%) виявляти НЗК у пацієнтів на первинній ланці медичної допомоги. CITO TEST® FOB є доступним і швидким (результат тесту протягом 10 хв) методом експрес-діагностики для проведення скринінгу онкологічної патології ШКТ, а також виявлення прихованої шлунково-кишкової кровотечі, який не потребує попередньої підготовки пацієнта. Чутливість і специфічність цього тесту перевищують 99%.

Поряд із цим доповідачем було відзначено важливість проведення скринінгу депресії у пацієнтів як із СПК, так і з іншими функціональними захворюваннями ШКТ. На сьогодні вискоелективним методом виявлення депресії вважається опитувальник стану здоров'я пацієнта PHQ-9 (The Patient Health Questionnaire 9), що безперешкодно може застосовуватися при наданні первинної медичної допомоги.

Отже, важливим завданням сімейного лікаря при веденні пацієнтів із функціональними розладами ШКТ є не тільки загальнопопуляційний скринінг, а й застосування методів дослідження, котрі здатні виявити приховану органічну патологію системи травлення. При вчасно виявленому захворюванні на ранніх стадіях клінічного перебігу можна досягти успішного результату лікування та швидкого одужання пацієнта. Особливе значення при цьому мають різноманітні неінвазивні методи скринінгу інфекційних, онкологічних і запальних захворювань системи травлення. Завдяки фармацевтичній компанії «Фармаско» швидкі тести для діагностики вірусних гепатитів В і С, хелікобактерної інфекції, НЗК та онкопатології ШКТ є широкодоступними на всій території нашої країни та можуть безперешкодно застосовуватися лікарями загальної практики в амбулаторних умовах, що є визначальною передумовою високої якості надання медичної допомоги.

Підготувала Лілія Нестеровська





S.R. Vavricka, T. Greuter

# Гастропарез і демпінг-синдром: сучасні концепції та ведення пацієнтів

**Гастропарез (ГП) – це синдром, який характеризується типовими симптомами (табл.), об’єктивною затримкою випорожнення шлунка за відсутності його механічної непрохідності (Bhargava A., 2015). Через те, що не всі пацієнти звертаються по медичну допомогу, а лікарі недостатньо ретельно оцінюють симптоми та проводять подальшу діагностику, цей стан часто не діагностують.**

Поширеність ГП у загальній популяції чітко не визначена, в середньому – 1,8% (Rey E. et al., 2012). Серед пацієнтів переважають жінки (70%) та особи віком понад 65 років (Nusrat S., Bielefeldt K., 2013). Ризик вищий у хворих на цукровий діабет (ЦД) 1 типу, серед яких 10-річна частота ГП сягає 5,2% проти 1% у хворих на ЦД 2 типу та 0,2% в осіб без діабету (Choung R. et al., 2012). Дослідження, що включали пацієнтів зі спеціалізованих центрів, демонструють набагато вищі показники – 58 і 30% у хворих на ЦД 1 та 2 типів відповідно (Horowitz M. et al., 1991). Іншою групою ризику є пацієнти після хірургічних втручань, хоча частота післяопераційного ГП залежить від виду втручання: 0,4-5,0% – після гастректомії, 20-50% – після пілорозберігальної панкреатодуоденектомії (Dong K. et al., 2006) та 67% – після кріоабляції раку підшлункової залози (Dong K. et al., 2004).

Демпінг-синдром (ДС) є частим післяопераційним ускладненням, яке виникає внаслідок швидкого проходження їжі в тонкий кишечник через зміни анатомії шлунка після стравохідної, шлункової та баріатричної хірургії (Camilleri M. et al., 2011; van Beek A. et al., 2017). За часом появи симптомів після вживання їжі ДС поділяють на ранній (упродовж 1 год) і пізній (від 1 до 3 год) (Tack J. et al., 2009, 2014). Частіше трапляється ранній демпінг, у чверті пацієнтів можливий пізній демпінг (Tzovaras G. et al., 2012), іноді спостерігається поєднана форма.

Поширеність ДС також істотно залежить від виду хірургічного втручання: у кожного п’ятого пацієнта – після ваготомії та пілоропластики, у 40% – після шунтування шлунка (Roux-en-Y) і рукавної гастропластики, у кожного другого – після езофагоектомії (Paramargaritis D. et al., 2012; Banerjee A. et al., 2013). Розповсюдженість синдрому продовжує зростати через епідемію ожиріння та часте проведення баріатричних операцій (Berg P., McCallum R., 2016).

## Причини, патофізіологія та клінічні прояви

Підозра на ці порушення має виникати за умови появи після прийому їжі симптомів, указаних у таблиці. Більшість проявів не є специфічними, вони можуть спостерігатися при багатьох інших хворобах, але наявність специфічних етіологічних факторів збільшує ймовірність діагнозу.

В етіології ГП домінують діабет і перенесені хірургічні втручання (Hyett B. et al., 2009). Іноді причину не вдається з’ясувати (ідіопатичний ГП), що частіше трапляється в молодих жінок і приблизно у 20% випадків пов’язано з вірусною інфекцією (Oh J. et al., 1990; Bityutskiy L. et al., 1997). Рідше ГП спричиняють хвороба Паркінсона, амілоїдоз, пухлини, склеродерма та мезентеріальна ішемія (Camilleri M. et al., 2013). Окрему групу становить медикаментозний ГП, який завжди

треба виключати, особливо за умови застосування агоністів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), антихолінергічних засобів, опіоїдів і циклоспорину (Maes B. et al., 1999; Salehi M. et al., 2008). Вплив агоністів ГПП-1 треба завжди підозрювати у хворих на ЦД, перш ніж вважати, що це діабетичний ГП. Затримка евакуації шлункового вмісту спостерігається у 28-65% хворих на ЦД (Jones K. et al., 2001; Samsom M. et al., 2003). ГП здебільшого виникає через 10 років після появи ЦД та корелює з мікросудинними ускладненнями, зокрема ретино- й невропатією, поганим глікемічним контролем, незадовільним харчовим статусом, а також із ризиком гіпоглікемії (Jung H. et al., 2009; Choung R. et al., 2012; Camilleri M. et al., 2013; Horváth V. et al., 2014).

3-поміж механізмів, які спричиняють затримку евакуації шлункового вмісту (рис. 1), розглядають зовнішню денервацію шлунка, порушення пригнічувальних впливів на непосмуговані м’язи внаслідок нижчого вмісту оксиду азоту в кишкових нервах, втрату інтерстиційних клітин Кахаля, атрофію гладеньких м’язів і порушення функції імунних клітин (Camilleri M. et al., 2011). Клітини Кахаля є водіями ритму, бо генерують повільні електричні імпульси в шлунку, забезпечуючи спонтанну моторику та перистальтику травного тракту. Порушення в мережі клітин пейсмейкерів і шлункові дизритмії призводять до ГП (O’Grady G. et al., 2012).

ГП пов’язаний зі значною захворюваністю та смертністю, а його симптоми часто виснажливі (Bielefeldt K., 2012; Woodhouse S. et al., 2017). Найчастіше пацієнтів турбують раннє відчуття ситості, повноти чи розпирання після їди, нудота, блювання, здуття та біль у верхній частині живота (Liu N., Abell T., 2017). Останнім симптомом часто нехтують лікарі, хоча він виникає в 72-90% пацієнтів. У 72% біль з’являється після їди, в 74% – у нічний час (Cherian D. et al., 2010; Camilleri M. et al., 2013). Отже, не пов’язаний зі вживанням їжі біль не виключає ГП. Усі пацієнти страждають від нудоти, котра в поєднанні з блюванням знижує якість життя (Cherian D., Parkman H., 2012). Натомість втрата маси тіла не характерна для ГП. Важливо, що обов’язковою умовою для діагностики ГП є наявність симптомів.

При синдромі раннього демпінгу швидкий перехід їжі в тонку кишку зумовлює рідинний зсув унаслідок гіперосмолярності та вивільнення шлунково-кишкових гормонів. Серед них найбільше значення мають інсулін, глюкагон і вазоактивні речовини – інкретини (ГПП-1 і шлунковий інгібіторний поліпептид), нейростатин і вазоактивний кишковий пептид (Tack J., 2007). Вивільнення гормонів спричиняє шлунково-кишкові та вазомоторні симптоми (табл.). Основним вазомоторним симптомом є гіпотензія, що виникає внаслідок зсуву рідини й активації симпатичної нервової системи (Tack J. et al., 2009, 2014).

За умови пізнього демпінгу швидке всмоктування глюкози, зумовлене наявністю неперетравлених вуглеводів у тонкій кишці, посилює вивільнення ГПП-1, що перевищує вплив інсуліну та призводить до гіпоглікемії через 1-3 год після прийому їжі – гіперінсулінемічна реакція, спричинена інкретином (Salehi M. et al., 2014).

Хоча вказані механізми зазвичай виникають після хірургічних втручань, демпінг можливий і в неоперованих пацієнтів. У цьому разі прискорення евакуації шлункового вмісту зумовлене розладами внутрішньої іннервації, основною причиною яких є ЦД (Mehagnoul-Schipper D. et al., 2000; van Beek A. et al., 2017). Отже, діабет може спричиняти як затримку, так і прискорене випорожнення шлунка. Демпінг частіше виникає на ранніх стадіях захворювання та переважає в пацієнтів із ЦД 2 типу. Через схожість симптомів у хворих на ЦД іноді важко диференціювати ці стани, блювання збільшує ймовірність ГП, а діарея – демпінгу (Hejazi R. et al., 2010).

Описані також ідіопатичні форми демпінгу, найімовірніше, спричинені вірусною інфекцією, оскільки половина таких пацієнтів повідомляє про симптоми гастроентериту в анамнезі (Berg P. et al., 2014).

Симптоми за умови раннього демпінгу зазвичай з’являються через 30-60 хв після вживання їжі та включають шлунково-кишкові й вазомоторні (Tack J. et al., 2009). Симптоми пізнього демпінгу зумовлені вегетативною реактивністю та нейроглікопенією (Eagon J. et al., 1992). ДС не лише суттєво погіршує якість життя, а й може призвести до зменшення маси тіла на 30% (Arts J. et al., 2009). Причиною госпіталізації є гіпоглікемія, епізоди сплутаності чи непритомності, судоми, епілепсія (Marsk R. et al., 2010).

## Діагностика

ГП та ДС треба диференціювати з кількома органічними й функціональними хворобами. Особливо важко диференціювати демпінг і синдром подразненого кишечника, функціональну диспепсію та ГП (Tack J. et al., 2004; Camilleri M. et al., 2013). Тому точний діагноз можна встановити лише після проведення певних тестів (Bredenoord A. et al., 2003).

Діагноз ГП встановлюють на підставі ретельно зібраного анамнезу й об’єктивного обстеження, що допомагають виявити характерні симптоми та виключити інші хвороби. Наступним діагностичним кроком є фіброгастродуоденоскопія (ФГДС) для виключення механічної непрохідності шлунка. Для підтвердження затримки евакуації шлункового вмісту потрібні скінтиграфія шлунка, дихальний тест і бездротова телеметрична капсула для оцінки моторики (Tougas G. et al., 2000; Abell T. et al., 2008). Отже, ГП діагностують за наявності типових симптомів, які корелюють із прийомом їжі, після встановлення затримки спорожнення шлунка (Camilleri M. et al., 2013). Важливо, що навіть підтверджена затримка евакуації шлункового вмісту в безсимптомного пацієнта не дає змоги діагностувати ГП.

Золотим стандартом і найуживанішою методикою встановлення затримки випорожнення шлунка є скінтиграфія. Проте деякі європейські центри частіше застосовують дихальні тести через простоту виконання та добру кореляцію з результатами скінтиграфії (Keller J. et al., 2018). Тестовий прийом їжі зазвичай включає білий хліб, масло, воду та ячний омлет з октановою кислотою, що містить <sup>13</sup>C. Після цього оцінюють уміст <sup>13</sup>C у видихуваному повітрі (Camilleri M., 2007).

Альтернативним методом оцінки фізіології шлунка, його спорожнення та моторики без застосування іонізуючого випромінювання є магнітно-резонансна томографія (МРТ). З’являється дедалі більше доказів того, що МРТ є надійним неінвазивним методом діагностики ГП (de Zwart I., de Roos A., 2010).

Зважаючи на важливість порушення генерації імпульсів клітинами Кахаля в патофізіології ГП, ще одним потенційним діагностичним тестом є вимірювання повільних хвиль. Комбінація електрогастрограми та магнітогастрограми дає змогу відрізнити пацієнтів із ГП від пацієнтів групи контролю (Bradshaw L. et al., 2016).

Для діагностики ДС важливими є попередні операції та наявність типових симптомів. Для ідентифікації клінічно значущих симптомів демпінгу запропоновано дві анкети – шкала Sigstad та опитувальник Arts (van Beek A. et al., 2017; Arts J. et al., 2009). Також можна використовувати просту візуальну аналогову шкалу (Mine S. et al., 2010).

Порівняно з ГП об’єктивні тести для оцінки демпінгу менш опрацьовані. Вимірювання глюкози крові можна розглядати лише в пацієнтів із симптомами пізнього демпінгу (van Beek A. et al., 2017). За умови гіпоглікемії надійніше

| Таблиця. Причини та симптоми ГП і ДС |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      | Причини                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Симптоми                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| ГП                                   | <ul style="list-style-type: none"><li>ЦД</li><li>Перенесені операції (гастректомія з ваготомією, травма блукаючого нерва, шунт Roux-en-Y, панкреатектомія, антирефлюксні операції, трансплантація легень)</li><li>Хвороби травного тракту (гастрорезофагеальна рефлюксна хвороба, пептична виразка шлунка, гастрит, атрофічний гастрит, панкреатит)</li><li>Мезентеріальна ішемія</li><li>Неврологічні розлади (паркінсонізм)</li><li>Системні хвороби (склеродермія)</li><li>Метаболічні й ендокринні розлади (гіпотиреоз, вагітність, уремія)</li><li>Паранеопластичні реакції</li><li>Вірусна інфекція (цитомегаловірус)</li><li>Медикаментозні впливи (опіоїди, циклоспорин, антихолінергічні засоби, агоністи глюкагоноподібного пептиду-1)</li><li>Ідіопатичний ГП</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>Відчуття переповнення після їди</li><li>Раннє відчуття насичення</li><li>Здуття живота</li><li>Відчуття розпирання живота</li><li>Нудота</li><li>Блювання</li><li>Дисфагія</li><li>Біль у животі</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| ДС                                   | <ul style="list-style-type: none"><li>Перенесені операції (езофагоектомія, гастроєюностомія, антрумектомія, пілоректомія, пілоропластика, ваготомія, шунт Roux-en-Y, фундоплекція за Ніссеном)</li><li>ЦД</li><li>Вірусна інфекція</li><li>Ідіопатичний ДС</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p><b>Ранній демпінг</b> – поява в межах 1 год після вживання їжі</p> <ul style="list-style-type: none"><li>шлунково-кишкових симптомів: біль, відчуття переповнення, здуття, бурчання, нудота, блювання, пронос</li><li>вазомоторних симптомів: бажання полежати, серцебиття, тахікардія, втома, слабкість, непритомність, потовиділення, головний біль, запаморочення, гіпотензія, почервоніння чи блідість</li></ul> <p><b>Пізній демпінг</b> – поява через 1-3 год після їди симптомів</p> <ul style="list-style-type: none"><li>нейроглікопенії: голод, втома, слабкість, сплутаність свідомості, непритомність</li><li>автономної реактивності: потовиділення, серцебиття, тремор, дратівливість</li></ul> |





Рис. 1. Патолофізіологія ГП



Рис. 2. Алгоритм лікування ГП і ДС

визначати рівень глюкози в плазмі крові, а не в капілярній крові. Діагностичними вважаються рівні глікемії в межах 2,8-3,3 ммоль/л (Ritz P., Hanaire H., 2011).

Більшу діагностичну цінність мають провокаційні проби. Це оральний глюкозотолерантний тест (ОГТТ) і тест на толерантність змішаної їжі (van der Kleij F. et al., 1996). Під час ОГТТ пацієнт приймає всередину 50 або 75 г цукру, після чого кожні 30 хв упродовж 3 год вимірюють уміст глюкози в крові, гематокрит, артеріальний тиск і пульс. Збільшення гематокристу на 3% та/або прискорення пульсу за 10 хв свідчать про ранній демпінг, тоді як розвиток гіпоглікемії вказує на пізній (Tack J. et al., 2009). Другий тест передбачає оральне споживання їжі, котра включає вуглеводи, жири та білки, з наступним визначенням глюкози й інсуліну кожні 30 хв (Salehi M. et al., 2014; Khoo C. et al., 2014). Однак треба пам'ятати, що епізоди гіпоглікемії після прийому їжі можливі навіть у здорових людей, тому цей тест має високу ймовірність хибнопозитивних результатів (Emous M. et al., 2015).

Проводять також дослідження випорожнення шлунка, хоча їх специфічність і чутливість доволі низькі (van Beek A. et al., 2017).

Лікування

Стратегії лікування ГП та ДС схожі. На сьогодні рекомендовано мультидисциплінарний підхід, першим етапом якого є модифікація харчування й освіта пацієнта, другим – фармакотерапія, заключним – хірургічні втручання (рис. 2).

За умов гострого ГП проводять пероральну чи внутрішньовенну корекцію дегідратації та порушень електролітного балансу (Waseem S. et al., 2009). У тяжких випадках може знадобитися декомпресія шлунка за допомогою назогастрального зонда (Camilleri M. et al., 2013).

У разі хронічного перебігу ГП першим кроком є консультування пацієнтів щодо харчування та модифікація дієти. Рекомендовано невеликі порції їжі з низьким умістом жиру та клітковини (Camilleri M. et al., 2013). Важливе значення мають консультації дієтолога, оскільки ГП може спричинити недоїдання та порушення орального споживання їжі через блювання (Parkman H. et al., 2011).

Хоча поки що немає рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), які підтвердили би, що зниження рівня HbA<sub>1c</sub> справді покращує симптоми, епідеміологічні дослідження пов'язують ГП із незадовільним глікемічним контролем (Bytzer P. et al., 2002). Тому хворим на діабет показаний адекватний контроль глікемії.

За відсутності клінічного покращення переходять до фармакотерапії, що включає декілька лікарських засобів (Quigley E., 2000). Насамперед це прокінетики з класу антагоністів дофамінових рецепторів 2 типу – метоклопрамід і домперидон, ефективність яких доведена в РКД (McCallum R. et al., 1983; Patterson D. et al., 1999). Проте позитивний вплив, найімовірніше, не пов'язаний із прискоренням спорожнення шлунка, оскільки цей процес погано корелює із симптоматичною реакцією (Janssen P. et al., 2013). Можливо, він зумовлений зменшенням гіперчутливості

шлунка чи покращенням його адаптації (Stanghellini V., Tack J., 2014). Дані щодо тривалої ефективності прокінетиків обмежені. Крім того, їх застосування може спричинити декілька потенційно небезпечних проявів побічної дії, особливо при тривалій терапії. У 1% пацієнтів, які вживають метоклопрамід, виникає пізня (тардивна) дискінезія, тоді як домперидон може зумовлювати серйозні серцеві побічні ефекти. Тому ці препарати треба застосовувати в мінімально ефективних дозах не довше ніж 3 міс (Rao A., Camilleri M., 2010).

Макролідний антибіотик еритроміцин покращує спорожнення шлунка внаслідок стимуляції рецептора мотиліну й може застосовуватися коротким курсом за відсутності ефекту від прокінетиків (Richards R. et al., 1993).

Частим і набридливим симптомом ГП є нудота, контролювати котру можна такими протиблювотними засобами, як прохлорперазин, дифенгідрамін або антагоністи 5-гідрокситриптамінових рецепторів 3 підтипу (Waseem S. et al., 2009). Можна також розглядати призначення селективного антагоніста рецепторів нейрокиніну-1 апеританту, що зменшує нудоту, блювання й інші симптоми ГП (Pasricha P. et al., 2018).

Безрецептурний рослинний препарат іберогаст часто застосовується для лікування функціональної диспепсії. Незважаючи на відсутність впливу на випорожнення шлунка, у плацебо-контрольованому кросвер-дослідженні показано його позитивний вплив на симптоми ГП (Braden B. et al., 2009).

Є також декілька інтервенційних підходів, які продемонстрували різні результати. Короточасний ефект спостерігається після введення в пілоричну мускулатуру ботулінічного токсину під час ФГДС (Ezzeddine D. et al., 2002; Lacy B. et al., 2002; Miller L. et al., 2002; Friedenber F. et al., 2004), хоча його ефективність не була підтверджена в РКД (Arts J. et al., 2007; Friedenber F. et al., 2008).

Іншим варіантом терапії є електрична стимуляція шлунка, під час якої електричний струм надходить до непосмугованих м'язів імплантованими електродами, покращуючи випорожнення шлунка та позитивно впливаючи на симптоми ГП (Angeli T. et al., 2016). Ця процедура рекомендована пацієнтам із тяжкими симптомами, проте подвійне сліпе РКД продемонструвало незначне поліпшення та значний ризик ускладнень (Abell T. et al., 2003). Результати метааналізу, котрий включав 10 досліджень, указують, що найбільше користі ця процедура приносить пацієнтам із діабетичним ГП, тоді як у пацієнтів з ідіопатичним і постхірургічним ГП ця процедура менш ефективна (Chu H. et al., 2012).

Ще однією методикою є оральна ендоскопічна пілороміотомія, що продемонструвала певну ефективність у пацієнтів із ГП, хоча для беззаперечних доказів необхідні подальші дослідження (Khashab M. et al., 2017; Dacha S. et al., 2017; Gonzalez J. et al., 2017; Gonzalez J. et al., 2017; Rodriguez J. et al., 2017).

Наразі найновішою методикою є езофіліп – балонний катетер, розроблений для розширення шлунково-кишкового тракту. Неконтрольовані дослідження виявили високі показники технічної успішності, збільшення здатності до розтягування та симптоматичне поліпшення після дилатації пілоричного відділу шлунка (Gourcerol G. et al., 2015).

Після проведення РКД езофіліп може мати значення в лікуванні тяжких випадків ГП.

Останнім кроком лікування є хірургічне втручання, що має розглядатися й обговорюватися індивідуально за участю мультидисциплінарної команди, оскільки клінічні дані щодо доцільності проведення таких втручань обмежені. Нещодавній огляд клінічних випадків, який включав 28 пацієнтів, указує на покращення симптомів, випорожнення шлунка та зменшення потреби в застосуванні прокінетиків через 3 міс після операції (Hibbard M. et al., 2011). Хірургічне лікування особливо показано пацієнтам із порушенням оральним харчуванням. У цих випадках доцільно розглядати накладання єюностомі. Черезшкірне чи хірургічне встановлення зонда гастростоми-єюностомі забезпечує декомпресію шлунка та дає змогу проводити ентеральне годування (Felsher J. et al., 2004).

Лікування ДС також передбачає насамперед модифікацію харчування й освіту пацієнтів за участю дієтолога (Khoshoo V. et al., 1991; Kellogg T. et al., 2008). Рекомендовано часті (6 разів на добу) прийоми їжі малими порціями з високим умістом клітковини та білка. Слід уникати швидко засвоюваних вуглеводів та алкогольних напоїв і вживати рідину не швидше ніж через 30 хв після вживання їжі, оскільки рідина прискорює спорожнення шлунка (van Beek A. et al., 2017). Лежання впродовж 30 хв після їди також затримує евакуацію шлункового вмісту (Ukleja A., 2005).

Як другий крок можна використовувати харчові добавки, котрі підвищують в'язкість їжі, як-от гуарова камідь, пектин або глюкоманан (Harju E., Larmi T., 1983; Kneepkens C. et al., 1988). Однак у більшості пацієнтів вони посилюють газоутворення та здуття (van Beek A. et al., 2017).

Третім кроком є застосування фармакотерапії, проте поки що для лікування ДС використовують лише акарбозу й аналоги соматостатину. Акарбоза – це інгібітор α-глюкозидази, що зменшує травлення вуглеводів у просвіті дванадцятипалої кишки та використовується для лікування постпрандіальної гіпоглікемії при синдромі пізнього демпінгу (Ng D. et al., 2001; Ritz P. et al., 2012). Застосування акарбози часто спричиняє метеоризм (Hasegawa T. et al., 1998).

Аналоги соматостатину (октреотид) мають декілька корисних впливів у разі демпінгу. Вони сповільнюють спорожнення шлунка та проходження їжі через тонку кишку, зменшують вивільнення шлунково-кишкових гормонів, включаючи секрецію інсуліну, та пригнічують постпрандіальну вазодилатацію (van Beek A. et al., 2017). Октреотид можна вводити підшкірно тричі на добу чи внутрішньом'язово кожні 2-4 тиж (Didden P. et al., 2006; Arts J. et al., 2009; Deloos E. et al., 2014). Найважливішими побічними ефектами є стеаторея, діарея, нудота, утворення жовчних каменів, біль у місці введення та збільшення маси тіла. Тому за умови щоденного застосування початкові дози не мають перевищувати 25 мкг із наступним титруванням до максимальної дози 100 мкг. Тривалість лікування в разі підшкірного введення не має перевищувати 2 тиж, за умови внутрішньом'язового введення – 2 міс (van Beek A. et al., 2017).

Для контролю неспецифічних симптомів (нудота, діарея) використовують симптоматичні засоби – протиблювотні (меклизин, прометазин) і протидіарейні (настоянка опію, лоперамід). Антихолінергічні препарати (дицикломін, гіосціамін, пропантелін) також сповільнюють спорожнення шлунка та мають спазмолітичну дію. Активатор калієвих каналів діазоксид усуває гіпоглікемію й може використовуватися за умови пізнього демпінгу (Vilarrasa N. et al., 2016). Утім, досвід їх використання в пацієнтів із ДС дуже обмежений.

Хірургічні втручання (ревізійна хірургія) мають обговорюватися в кожному конкретному випадку, оскільки дані щодо їх ефективності також обмежені (van Beek A. et al., 2017).

Отже, ГП та ДС найчастіше виникають після хірургічних втручань і в пацієнтів із діабетом. Через неспецифічність симптомів ці стани треба диференціювати з органічними хворобами та функціональними порушеннями травного тракту: ГП – із пептичною виразкою, раком шлунка, целиацією й абдомінальною ішемією; ранній демпінг – із виразкою анастомозу, внутрішньою грижею та хворобами жовчного міхура, пізній демпінг – з інсуліновою та медикаментозними впливами. Встановлення діагнозу в симптомних пацієнтів передбачає проведення тестів, які підтверджують затримку чи прискорення евакуації шлункового вмісту. Для успішного ведення таких пацієнтів рекомендовано мультидисциплінарний командний підхід із залученням дієтолога, ендокринолога, гастроентеролога й абдомінального хірурга, що забезпечує персоналізацію лікування. Це особливо важливо за умови тяжких резистентних симптомів, оскільки варіанти терапії та дані щодо їх ефективності доволі обмежені.

Vavricka S.R., Greuter T. Gastroparesis and dumping syndrome: current concepts and management. J. Clin. Med. 2019; 8: 1127. doi: 10.3390/jcm8081127.

Переклала з англ. Ольга Королюк





# Гептрал®

500 мг Адеметионин/Адеметионін

Быстрый результат при  
лечении заболеваний печени<sup>2,3</sup>

## Скорость в действии – ощущение бодрости

Гептрал® быстро нормализует уровень  
печеночных ферментов, снижает  
симптомы усталости и утомляемости,  
замедляет прогрессирование  
хронического гепатита<sup>\*, 1-4</sup>

### КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПРО ПРЕПАРАТ ГЕПТРАЛ®

**Регистрационные удостоверения МЗ Украины:** Гептрал 500 мг таблетки: № UA/6993/01/02 действительно до 18.05.2021; Гептрал 500 мг инъекции: № UA/6993/02/02 действительно до 21.06.2021. **Состав.** 1 флакон с лиофилизированным порошком или 1 таблетка содержат 949 мг адеметионина 1,4-бутандисульфата, что соответствует 500 мг катиона адеметионина. **Лекарственная форма.** Порошок лиофилизированный для раствора для инъекций. Таблетки кишечнорастворимые. **Показания.** Внутривенный холестаз у взрослых, в том числе у больных хроническим гепатитом различной этиологии и циррозом печени; внутривенный холестаз беременных. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к действующему веществу или к какому-либо вспомогательному веществу препарата. Генетические дефекты, влияющие на метиониновый цикл и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (например, недостаточность цистатинин-бета-синтазы, дефект метаболизма витамина В<sub>12</sub>). **Особенности применения.** Необходимо контролировать уровни аммиака у пациентов с прецирротической или цирротической стадией гипергаммониемии, которые применяют таблетки адеметионина. Поскольку недостаточность витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты (фолатов) может вызвать уменьшение концентраций адеметионина, пациентам из группы риска (анемии, заболевания печени, беременность или вероятность развития витаминной недостаточности из-за других заболеваний либо способа питания, такого, как вегетарианство) необходимо регулярно проводить анализ крови для проверки плазменных уровней этих веществ. Если выявлена недостаточность, рекомендуется лечение витамином В<sub>12</sub> и/или фолиевой кислотой (фолатами) до или во время применения адеметионина. Адеметионин не рекомендуется для применения у пациентов с биполярными психозами. Были сообщения о пациентах, у которых произошел переход от депрессии к гипомании или мании при лечении адеметионином. Пациенты с депрессией обычно находятся в группе риска суицида или других серьезных поступков, поэтому такие пациенты требуют тщательного наблюдения и постоянной психиатрической помощи во время лечения адеметионином с целью адекватной оценки и лечения симптомов депрессии. Влияние на иммунологический анализ гомоцистеина. Адеметионин влияет на иммунологический анализ гомоцистеина, результаты которого могут ошибочно указывать на повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови у пациентов, которые принимают адеметионин. В связи с этим таким пациентам рекомендуется применять неиммунологические методы определения уровня гомоцистеина в плазме крови. **Способ применения и дозы.** Лечение может начаться

с парентерального введения препарата с последующим применением препарата в форме таблеток или сразу с применения таблеток. Суточную дозу таблеток можно распределить на 2-3 приема. **Начальная терапия. Перорально (внутри):** рекомендуемая доза составляет 10-25 мг/кг массы тела в сутки. Обычная начальная доза составляет 800 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 1600 мг. **Внутривенно или внутримышечно:** рекомендуемая доза составляет 5-12 мг/кг массы тела в сутки на протяжении двух недель. Обычная начальная доза составляет 500 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 1000 мг (для парентерального введения применять препарат Гептрал® в форме порошка лиофилизированного для приготовления раствора для инъекций в комплексе с растворителем). **Поддерживающая терапия.** Применять внутрь 800-1600 мг/сутки. Длительность терапии зависит от тяжести и течения заболевания и определяется врачом индивидуально. Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая. Для лучшего всасывания активного вещества и для полного терапевтического эффекта таблетки следует принимать между приемами пищи. Таблетку препарата Гептрал® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом. Если таблетки имеют другой цвет, кроме как от белого до желтоватого (из-за нарушения целостности алюминиевой обертки), рекомендовано воздержаться от их применения. Для внутривенного или внутримышечного применения лиофилизированный порошок растворить в специальном растворителе, который прилагается, непосредственно перед применением. Для внутривенного введения необходимую дозу адеметионина следует далее развести в 250 мл физиологического раствора или 5 % раствора декстрозы (глюкозы) и провести инфузию медленно в течение 1-2 часов. Непользованную часть раствора нужно выбросить. Адеметионин не следует смешивать со щелочными растворами или с растворами, содержащими ионы кальция. Если лиофилизированный порошок имеет другой цвет, кроме от белого до желтоватого (из-за наличия трещин во флаконе или из-за воздействия повышенной температуры), необходимо воздержаться от его применения. **Пациенты пожилого возраста.** Лечение пациентов пожилого возраста рекомендуется начинать с наименьшей рекомендованной дозы. **Побочные реакции.** Наиболее часто во время лечения адеметионином сообщалось о боли в животе, астении, головной боли, тревоге, бессоннице, диарее и тошноте, кожном зуде. Другие побочные реакции см. в полной инструкции для медицинского применения лекарственного средства. **Применение в период беременности или кормления грудью.** В ходе клинических исследований у женщин, которые принимали адеметионин в III триместре беременности,

не наблюдалось каких-либо побочных реакций. Адеметионин следует применять только в случае крайней необходимости в первых двух триместрах беременности. В период кормления грудью адеметионин применяют только тогда, когда потенциальная польза от его применения превышает потенциальный риск для младенца. **Дети.** Безопасность и эффективность применения адеметионина у детей не установлены. **Категория отпуска.** По рецепту.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников, для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕПТРАЛ®, порошок лиофилизированный для раствора для инъекций по 500 мг от 05.07.2019; и в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕПТРАЛ®, таблетки кишечнорастворимые по 500 мг от 01.10.2018.

\* у пациентов с хроническими заболеваниями печени с ВПХ; \* ВПХ – внутривенный холестаз.

**Литература:** 1. Инструкция по применению препарата Гептрал®. 2. Fiorelli et al. S-adenosylmethionine in the treatment of Intrahepatic Cholestasis of Chronic Liver Disease: A Field Trial. Curr. Therap. Res. 1999; 60(6): 335-348. 3. Frezza M et al. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. J. Gastroenterol. 1990; 99: 211-215. 4. Kharchenko NV. Adefmetionine in the treatment of intrahepatic cholestasis in routine clinical practice in Ukraine: a prospective, post-marketing observational study (PMOS). Contemporary Gastroenterology. 2013; 73:60-68.







# Гепатотропна терапія при метаболічно-асоційованих захворюваннях: усвідомлений вибір препарату

**У реаліях сьогодення метаболічні порушення набувають значного поширення в усьому світі, зокрема і в Україні. Цьому сприяють сидячий спосіб життя, низька фізична активність, шкідливі звички та стрес. Небезпечним є те, що симптоми даної групи захворювань легко не помітити на початкових стадіях унаслідок поліморбідності, латентного перебігу та стертих клінічних симптомів. Метаболічний синдром зумовлює розвиток складних патологій, тому важливо вчасно виявляти перші його прояви та вживати заходів для корекції кожного з його компонентів.**



За цих обставин вибір препарату для гепатотропної терапії при метаболічно-асоційованих захворюваннях має бути зваженим і усвідомленим. **Доктор медичних наук, професор Олександра Юріївна Філіппова (кафедра внутрішньої медицини № 2 та фтизіатрії Дніпропетровської медичної академії)** окреслила принципові питання щодо ведення таких пацієнтів.

**?** Наскільки розповсюджені метаболічні захворювання в Україні?

Епідеміологічне дослідження EUROASPIRE V показало, що цукровий діабет (ЦД) або порушення толерантності до глюкози має місце практично в кожного четвертого українця. Ожиріння (індекс маси тіла  $>30 \text{ кг/м}^2$ ) виявлялося в 41% учасників, артеріальна гіпертензія – в 47%. Підвищення рівня проатерогенного холестерину ліпопротеїнів низької щільності ( $\geq 1,8 \text{ ммоль/л}$ ) було зафіксовано у 82% (Долженко М.М., 2017).

**?** Які основні складові метаболічного синдрому?

Компонентами метаболічного синдрому (МС) є збільшення окружності талії, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія й інсулінорезистентність (ЦД 2 типу, збільшення глюкози плазми крові натще, порушення толерантності до глюкози). Наріжним каменем МС вважається саме інсулінорезистентність, яка бере участь у розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та підшлункової залози, ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії.

Експериментальні дослідження останніх років виявили тісний зв'язок МС із функціонуванням органів травлення. Так, у пацієнтів з інсулінорезистентністю частіше виявляються органічні та функціональні розлади з боку травного тракту, у тому числі гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, недостатність кардії, грижі стравохідного отвору діафрагми, стеатоз печінки та стеатогепатит, гіпомоторна дискінезія товстого кишечника, хронічний панкреатит. Хвороби підшлункової залози на тлі МС можуть мати стертий або нетиповий перебіг. Ожиріння також погіршує перебіг низки патологічних станів, у тому числі сприяє розвитку та прогресуванню гепатоцелюлярної карциноми в пацієнтів зі стеатозом печінки.

**?** Які небезпеки несе НАЖХП?

Стеатоз печінки є сприятливим фоном для карциногенезу. Окрім того, нині вважається, що НАЖХП призводить до зростання імовірності кардіоваскулярних подій (гострий коронарний синдром, інсульти) незалежно від наявності інших факторів ризику. Точний патофізіологічний механізм впливу НАЖХП на стан серцево-судинної системи та його вираженість остаточно не визначені, однак цей діагноз вимагає від пацієнта корекції способу життя, а також прицільного контролю таких показників, як артеріальний тиск, ліпіди крові, глікемія.

**?** Які найчастіші причини смерті пацієнтів із НАЖХП?

Смертність при НАЖХП переважно зумовлена кардіоваскулярними захворюваннями (13-57%), зловживаннями різними локалізаціями (6-28%), прогресуваннями фіброзу печінки до цирозу (2,8-19%), ускладненнями ЦД. Виражений фіброз при НАЖХП асоціюється не лише зі зростанням смертності, а й зі збільшенням частоти таких захворювань, як гепатоцелюлярна карцинома, варикозне розширення вен стравоходу, метаболічно-асоційовані патологічні стани.

**?** Якими є системні клінічні прояви НАЖХП при ЦД 2 типу?

Когнітивна дисфункція спостерігається в половині таких хворих, швидку втомлюваність відзначають 44%,

\* У пацієнтів із внутрішньопечінковим холестаазом.

синкопальні стани – 43%, підвищену сонливість – 33% (Newton J.I., 2010; Weinstein A.A. et al., 2011). Загалом частими симптомами захворювань гепатобілярної системи є так звана печінкова втомлюваність, порушення сну та розлади емоційно-настрогової сфери. Це пояснюється нейрогуморальними печінково-мозковими зв'язками, які забезпечують трансформацію периферійного запалення у внутрішньомозкові сигнали.

**?** Яким є план обстеження при НАЖХП?

Передусім слід виключити інші захворювання печінки. Далі потрібно оцінити всі фактори ризику, в тому числі метаболічні, та підтвердити наявність змін тканини печінки (стеатоз, стеатогепатит, фіброз, цироз).

**?** Які лабораторні маркери та мішені терапевтичного впливу у таких випадках?

При хворобах печінки та супутній втомі відзначається зменшення рівня S-аденозилметіоніну й індексу метилювання. Засобом для лікування метаболічних уражень цього органу є препарат S-аденозилметіоніну Гептрал®.

**?** Якою має бути терапевтична тактика при НАЖХП?

На першому місці, безумовно, корекція способу життя: нормалізація ваги, збалансоване харчування, фізична активність. Загальними рекомендаціями також є лікування інсулінорезистентності, корекція атерогенної дисліпідемії й усунення супутніх розладів із боку біліарної системи. Гепатотропна терапія передбачає застосування S-аденозилметіоніну (препарату Гептрал®) у відповідній дозі\*.

**?** Яку фізіологічну роль виконує S-аденозилметіонін в організмі?

Ця речовина включається більш ніж у 100 біохімічних процесів, зокрема в процеси трансамінування, трансметилювання та транссульфування. Залучення до трьох типів біохімічних реакцій забезпечує S-аденозилметіоніну (препарату Гептрал®) його клінічні ефекти. Так, участь у синтезі фосфоліпідів дозволяє препарату Гептрал® сприятливо впливати на текучість мембран і транспорт жовчних кислот, участь у синтезі путресцину та спермидину – на регенерацію гепатоцитів і прогресування фіброзу. Крім того, S-аденозилметіонін – учасник утворення глутатіону, таурину, цистеїну та коензиму А, що пояснює його антиоксидантну дію. Таким чином, ефектами препарату Гептрал® є протизапальний (супресія фактора некрозу пухлини, індукція синтезу інтерлейкіну-10), антиатерогенний (регуляція метаболізму ліпідів), захисний (гальмування апоптозу), антифібротичний та антиоксидантний (індукція синтезу глутатіону).

**?** Які результати застосування препарату Гептрал®?

Застосування препарату Гептрал® сприяє зменшенню вираженості клінічної картини (мінімізація печінкової втомлюваності, покращення самопочуття); покращенню/нормалізації лабораторних показників (аланін- та аспартатамінотрансферази,  $\gamma$ -глутамілтранспептидази, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів низької щільності); покращенню стану печінки відповідно до ультразвукових і гістологічних критеріїв (зменшення ступеня стеатозу та фіброзу, зниження запальної активності)\*. Важливо, що препарат Гептрал® властивий тривалий ефект на фоні відсутності взаємодії з іншими медикаментами.

**?** Що слід враховувати при усвідомленому виборі гепатотропного препарату?

Орієнтиром має бути баланс ефективності та безпеки. Крім того, для забезпечення основних клінічних ефектів препарат повинен діяти на всіх рівнях ураження печінки. Що стосується безпеки медикаментів, то вона підтверджується у великих рандомізованих клінічних дослідженнях.

Метааналіз 12 досліджень за участю 705 пацієнтів із різними хронічними захворюваннями печінки (токсичний гепатит, вірусний гепатит із внутрішньопечінковим холестаазом, НАЖХП, алкогольна хвороба печінки, холестази вагітних) підтвердив високу безпеку препарату Гептрал® та його сприятливий вплив на показники цитолізу й холестази.

**?** Наскільки швидко спостерігається клінічний ефект при застосуванні препарату Гептрал®?

Для клініцистів дуже важливо, що ефект препарату Гептрал® відзначається вже на сьомий день терапії. Через 1 тиждень застосування в пацієнтів з хронічними хворобами печінки та внутрішньопечінковим холестаазом знижується рівень печінкових проб і вираженість втоми. Цьому препарату властивий високий рівень терапевтичної активності. За умов внутрішньовенного введення препарат характеризується 100% біодоступністю, в разі внутрішньом'язового – 96%. Таблетка препарату Гептрал® вкрита гастрорезистентною оболонкою, і вивільнення адеметіоніну відбувається в тонкому кишечнику. Тому при застосуванні таблетованої форми препарат надходить через ворітну вену, починаючи працювати вже при першому проходженні через печінку. Систематичний огляд К.А. Райхельсон та Е.О. Кондрашиної (2019) показав, що S-аденозилметіонін, незалежно від шляху введення, ефективний у лікуванні слабкості при різноманітних захворюваннях печінки.

**?** Чи можете навести приклад застосування препарату Гептрал® з власної практики?

Пацієнт К., 1959 року народження, звернувся до лікаря 19.02.2019 зі скаргами на загальну слабкість, швидку втомлюваність, постійне здуття живота, печію, гіркоту в роті. 21.12.2018 пацієнту було проведено лапароскопічну холецистектомію з приводу жовчнокам'яної хвороби й інтраопераційно запідозрено цироз печінки. Вихідні лабораторні показники цього пацієнта були такими: глюкоза 7,38 ммоль/л; загальний білок 69,8 ммоль/л; загальний білірубін 19,2 мкмоль/л; прямий білірубін 5,0 мкмоль/л; аланінамінотрансфераза 57,2 од/л; аспартатамінотрансфераза 48,0 од/л;  $\gamma$ -глутамілтранспептидаза 129 од/л; лужна фосфатаза 174 од/л. Після ретельного обстеження пацієнту було встановлено діагноз: «Стеатогепатит із внутрішньопечінковим холестаазом із мінімальною активністю з трансформацією в цироз, фіброз F4 за METAVIR. Стан після лапароскопічного видалення жовчного міхура з приводу жовчнокам'яної хвороби. Хронічний стеатопанкреатит із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози. ЦД 2 типу, середнього ступеня тяжкості, компенсований». Було призначено таке лікування: Гептрал® 1000 мг внутрішньовенно краплинно 14 днів, Гептрал® таблетки 500 мг 2 р/день 2 міс; Креон® 50000 з основними прийомми їжі 3 р/день і 25000 під час проміжних прийомів їжі; пантопрозол внутрішньовенно краплинно; розчин електролітів внутрішньовенно.

Уже через 7 днів лікування в лабораторних аналізах спостерігалася явна позитивна динаміка: глюкоза 6,29 ммоль/л; загальний білок 73,3 ммоль/л; загальний білірубін 11,4 мкмоль/л; прямий білірубін 4,7 мкмоль/л; аланінамінотрансфераза 33,1 од/л; аспартатамінотрансфераза 26,0 од/л;  $\gamma$ -глутамілтранспептидаза 75 од/л; лужна фосфатаза 62 од/л.

**Ключові моменти гепатотропної терапії**

1. Печінка завжди є мішенню й учасником процесів порушення метаболізму (фактор ризику, вторинне ураження, ускладнення).
2. Корекція метаболічних розладів (ЦД, дисліпідемія, ожиріння, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця) неможлива без корекції порушеної функції печінки.
3. Структурно-функціональні порушення з боку печінки при метаболічних хворобах потребують усунення або зменшення вираженості.
4. У ролі базисних засобів для лікування НАЖХП та корекції метаболічних розладів може використовуватися гепатотропна терапія.
5. S-аденозилметіонін, або адеметіонін (Гептрал®), може розглядатися як один з основних засобів для корекції патологічних порушень у пацієнтів із внутрішньопечінковим холестаазом при хронічних захворюваннях печінки.

Підготувала **Лариса Стрільчук**







М.В. Хайтович, д.м.н., професор, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації  
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

## Імуномодулююча та протизапальна дія пробіотиків: клінічне значення

**Висока поширеність хронічних неінфекційних захворювань, зокрема ожиріння, діабету, неалкогольної жирової хвороби печінки (НЖХП) [23], є глобальною проблемою, що призводить до суттєвого зростання смертності та інвалідності населення, а також до неабияких витрат на охорону здоров'я. Швидке прогресування згаданих захворювань пов'язане з впливом безлічі тригерів довкілля, які взаємодіють із генетичними та епігенетичними чинниками.**

### Мікробіота кишечника та здоров'я людини

Мікробіота кишечника вважається ключовим фактором, що забезпечує зв'язок між змінами в навколишньому середовищі та здоров'ям людини (рис. 1). Так, відомо, що стабільність кишечника є результатом тривалого процесу спільної еволюції, спрямованого на постачання організму численних метаболітів, біоактивних молекул, кофакторів і сигнальних молекул, які зазвичай відсутні в раціоні та не виробляються самим хазяїном [9].

Важливу роль у підтримці здоров'я людини відіграє кишковий бар'єр. Бактерії різними шляхами впливають на його функції [34]. Кишечник також впливає на функціональні системи організму через нейробіохімічні, нейроендокринні та нейроімунні механізми осі «шлунково-кишковий тракт – центральна нервова система» [21].

Оскільки імунна система в процесі онтогенезу розвивається та адаптується в умовах симбіотичного зв'язку з мікробіотою, мікрофлора кишечника виконує імунорегуляторну функцію [3, 37].

Мікробні коротколанцюгові жирні кислоти (КЖК) є джерелом енергії для ентероцитів, вони забезпечують цілісність кишечного бар'єру, підвищують імунну толерантність слизової оболонки [20]. Останній ефект пояснюють тим, що КЖК виконують роль сигнальних молекул, зменшуючи вироблення прозапальних цитокінів і збільшуючи вміст популяції регуляторних Т-клітин. Також КЖК підтримують рН просвіту кишечника, впливають на його моторику, пригнічують ріст патогенів та стимулюють апоптоз ракових клітин [6].

Описано особливості кишечника залежно від маси тіла та індексу маси тіла [4]. Доведено, що при дисбіозі змінюється активність низки факторів, які визначають розвиток дисліпідемії та зумовлюють виникнення ожиріння [13, 22]. Порушення кишечного бар'єру внаслідок дисбіозу також може впливати на розвиток таких патологічних станів, як дисфункція і/або запалення кишечника [22], метаболічний синдром [7], НЖХП [13, 14], цукровий діабет (ЦД) 2 типу [7, 14], синдром хронічної втоми [27], висока тривожність [36], колоректальний рак [30] тощо.

Останнім часом великий інтерес викликають епігенетичні впливи кишечника. Як відомо, епігенетика вивчає особливості експресії генів при сталому генетичному коді

за рахунок зміни третинної структури ДНК-ланцюга і, таким чином, доступності ДНК для молекул. До епігенетичних впливів зокрема належить метилювання ДНК, посттрансляційна модифікація гістонів, РНК-інтерференція тощо [10]. Організм найбільш чутливий до дії різних факторів протягом періоду пре- і раннього постнатального розвитку. Відповідно, виникає активуючий або репресуючий епігенетичний вплив на експресію генів. Так, доведено, що метаболічні порушення часто зумовлені змінами внутрішньоматкових умов [18, 28].

На людський епігеном можуть впливати різні фактори, особливо ті, що діють на кишечник та її метаболіти [17]. Недавнє пілотне дослідження показало зв'язок між складом кишечника та активністю метилювання ДНК генів, пов'язаних із розвитком ожиріння та серцево-судинних захворювань [15]. Унаслідок дефіциту деяких субстратів (метионіну, бетаїну та холіну) та/або кофакторів (фолатів, вітамінів B<sub>12</sub>, B<sub>2</sub> та B<sub>6</sub>), які виробляє кишечник, підвищується концентрація гомоцистеїну в плазмі крові, виникає гіпометилювання у важливих епігеномічних ділянках, що сприяє розвитку різних захворювань, зокрема судинних та онкологічних [8, 24]. Зменшення продукції мікробіотою

масляної кислоти, яка інгібує гістон-ацетилазу 3, порушує метаболічний контроль [13]. Це асоціюється з розвитком хронічного низькоінтенсивного запалення [30] через активацію Toll-подібних рецепторів [5] і експресію тумор-некротичного фактора альфа (TNF-α), інтерлейкіну (ІЛ)-1 бета (ІЛ-1β), ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6 та ІЛ-17.

### Механізми протизапальної та імуномодулюючої активності пробіотиків

Сьогодні в схеми лікування багатьох захворювань включено пробіотикотерапію. За визначенням пробіотики – бактерії мають бути безпечними, стійкими до кислотності та жовчних кислот і здатними прилипати та колонізуватися в кишечнику.

Доведено, що колонізація кишечника пробіотиками необов'язкова. Необхідно, щоби певна кількість живих бактерій потрапила в товсту кишку, де вони можуть вплинути на місцеву екологію кишечника, фізіологію та метаболізм.

Основними мішенями для пробіотиків є епітеліальні клітини кишечника та імунні клітини.

Основні механізми впливу пробіотиків активно вивчаються. Серед них: антагоністичний вплив на різні

мікроорганізми та конкурентна адгезія до слизової та епітелію (протимікробна активність) [33], посилення вироблення слизу та підвищення цілісності бар'єру (посилення бар'єрної функції), модуляція імунної системи людини (рис. 2) [4].

Протизапальна дія пробіотиків пояснюється посиленням вироблення бутирату [13], зниженням експресії прозапальних цитокінів унаслідок дії на Toll-like рецептори [25], підвищенням синтезу антимікробних пептидів [19]. Біоактивні продукти пробіотиків і коменсальних бактерій можуть активувати аутофагію в епітеліальних клітинах кишечника [2] і тому гальмувати розвиток патогенів. [35]. Застосування пробіотиків знижує рівень С-реактивного білка [19].

Імуно-опосередковані механізми дії пробіотиків включають модуляцію як вродженого, так і адаптивного імунітету [26]. Посилення вродженого імунітету пов'язано з активацією макрофагів та вивільненням із них прозапальних цитокінів, підвищенням бар'єрної функції слизової оболонки кишечника. Крім того, пробіотики та деякі з продуктів їхнього метаболізму можуть діяти як ліганди рецепторів вродженої імунної системи, безпосередньо впливаючи на ключові протизапальні шляхи [19]. Пробиотики також можуть регулювати генну експресію ентероцитів і дендритних клітин [37].

Так, пробіотичний штам *Bacillus subtilis* впливає на адаптивний імунітет завдяки активації Т- та В-лімфоцитів та вивільнення із останніх імуноглобулінів – IgG та IgA. Здатність модулювати експресію та продукцію регуляторних Т- і В-лімфоцитів, ІЛ-10 виявлено в *Lactobacillus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium animalis*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium infantis*.

*Lactobacillus rhamnosus* посилює кишечні бар'єрні функції завдяки підвищенню експресії муцину в клітинах кишечника [22, 37] та викликає модулювання діяльності келихоподібних клітин і шару слизу кишечника, нормалізуючи всмоктування та моторику травного тракту [22].

У ході експерименту встановлено, що прийом пробіотичної суміші лактобацил та біфідобактерій суттєво зменшував метаболічні та запальні ефекти 14-тижневої збагаченої на жир дієти (зростання маси тіла, концентрації глюкози в сироватці крові, інсулінорезистентності) [11].

В останні роки доведено, що метаболіти мікробіоти травного тракту відіграють особливу роль у запобіганні



М.В. Хайтович

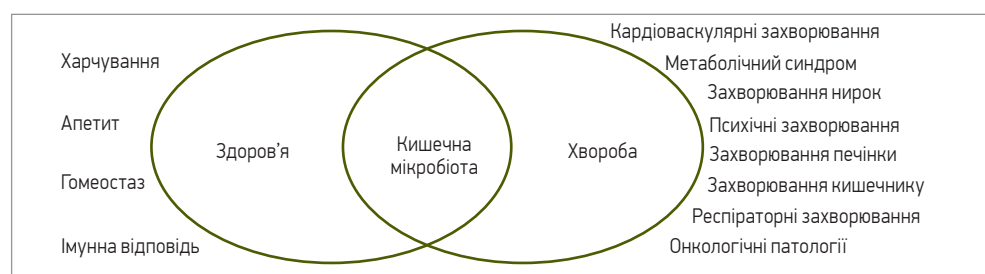


Рис. 1. Вплив кишечної мікрофлори на здоров'я людини та розвиток патології [8]

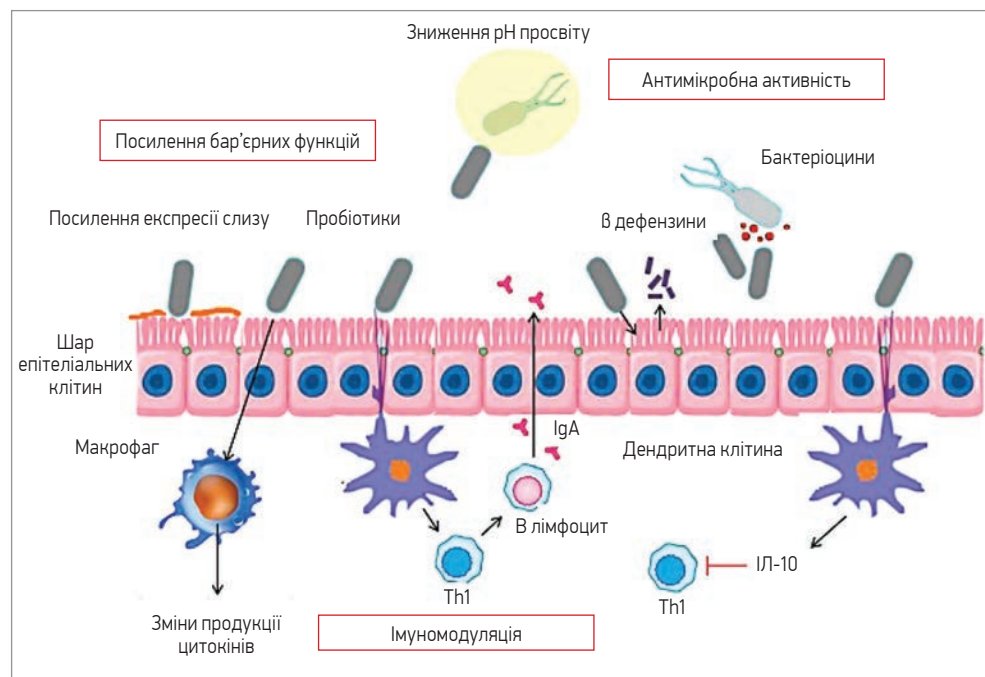


Рис. 2. Механізми імуномодуляції та забезпечення протизапальної дії під впливом пробіотиків



розвитку ожиріння та інсулінорезистентності саме через дію на епігенетичні механізми [24, 29]. Будучи самі донорами метильних груп, пробіотичні бактерії впливають також на біодоступність багатьох їх харчових джерел.

Встановлено, що якщо вагітні жінки вживали *Lactobacillus rhamnosus GG* і *Bifidobacterium lactis Bb12*, то і в них самих, і в їхніх дітей після народження зменшувалося метилювання в промоторах генів FTO та MC4R, які пов'язані з розвитком ожиріння [32].

**Ефективність пробіотиків з точки зору доказової медицини**

Результати багатьох клінічних досліджень продемонстрували, що пробіотики можуть мати важливе значення в підтримці гомеостазу кишечника за рахунок модуляції імунітету та підвищення бар'єрної функції епітелію [16]. Так, наприклад, *Lactobacillus rarascae* запобігає викликаній антибіотиками вісцеральній гіперчутливості. Клінічна ефективність пробіотиків доведена в процесі лікування або в профілактиці деяких захворювань, пов'язаних із шлунково-кишковим трактом, включаючи «діарею мандрівників», антибіотик-асоційовану діарею, некротизуючий ентероколіт тощо [16].

Доведено, що пробіотичні добавки добре переносяться, ефективні та безпечні для пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника, зменшують клінічні прояви в пацієнтів із легким та помірним перебігом виразкового коліту [25].

За даними системного огляду та метааналізу 105 досліджень (n=6826), встановлено, що споживання пробіотиків призвело до зменшення впливу метаболічних факторів ризику розвитку ЦД 2 типу та стеатогепатиту в пацієнтів із захворюваннями обміну речовин [14].

Як показали результати рандомізованого клінічного дослідження, дієта з пробіотиками знижує рівень холестерину та глюкози в крові пацієнтів похилого віку [29]. Зокрема, значуще знижує рівень холестерину крові використання лактобацил (*L. acidophilus*, *L. plantarum*) та *Bifidobacterium bifidum* [12].

У пацієнтів із синдромом хронічної втоми пробіотики покращували самопочуття, а також лабораторні показники оксидативного стресу та запалення [33].

За даними кількох рандомізованих клінічних досліджень, мікробна модифікація пробіотиками може зменшити шлунково-кишкові симптоми та мультиорганне запалення при ревматоїдному артриті, виразковому коліті та розсіяному склерозі [20].

Доведено, що застосування пробіотиків, як і трансплантація кишечної мікробіоти, ефективні при остеопорозі, незагоєнні ран, аутоімунних захворюваннях шкіри, порушенні настрою, поведінки, зниженні пам'яті [13].

На українському ринку нещодавно з'явилася дієтична добавка Лактіале® Мульти (ПАТ «Фармак», Україна), одна капсула якої містить сумарно 2,0×10<sup>9</sup> колонієутворюючих одиниць пробіотичних мікроорганізмів: 7 різних штамів лактобацил (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii ssp bulgaricus*, *L. helveticus*,

*L. salivarius*), 4 різні штами біфідобактерій (*B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis*), а також *Bacillus subtilis*, *Lactococcus lactis ssp. lactis*, *Streptococcus thermophilus*.

Як відомо, *Bifidobacterium breve* широко застосовують у педіатрії, оскільки цей штам домінує в кишечнику дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні, і виявляє протимікробну та імуностимулюючу активність [5]. *Bifidobacterium longum* модулює метаболізм просвіту кишечника, стабілізує його мікробіоту [34], а *Lactococcus lactis ssp. lactis* сприяє активності травних ферментів та антимікробній стійкості [1].

Як вже було зазначено, указані пробіотичні штами:

- сприяють підтриманню й збереженню балансу кишкової флори;
- допомагають зміцнювати природний захист організму;
- сприяють врівноваженню імунної відповіді;
- підсилюють стійкість організму до шкідливого впливу довкілля, зокрема в разі прийому антибіотиків, перебування на дієті, в осіб похилого віку, при стресових ситуаціях, «діареї мандрівників»;
- запобігають розвитку таких хронічних неінфекційних станів та захворювань, як атеросклероз, остеопороз, ожиріння, ЦД, НЖХП тощо.

Дітям 8-12 років згадану дієтичну добавку рекомендують вживати під час їжі по 1 капсулі 1 раз на добу, дітям >12 років та дорослим – по 1 капсулі 2 рази на добу.

Сьогодні асоціація між кишечною мікробіотою, метаболізмом, пошкодженням тканин/клітин та регенерацією не викликає сумнівів. Основним напрямом профілактики та корекції хронічних неінфекційних захворювань залишається модифікація способу життя. Нові стратегії лікування/профілактики мають базуватися на пробіотичній модуляції мікробіоти кишечника для забезпечення проти-запальної та імуномодуючої дії. З точки зору фармакоекономіки для цього можна рекомендувати дієтичну добавку Лактіале® Мульти, яка містить штами основних пробіотичних бактерій із доведеною ефективністю.

**Література**

1. Adel M., El-Sayed A.M., Yeganeh S., Dadar M4, Giri SS. Effect of Potential Probiotic Lactococcus lactis Subsp. lactis on Growth Performance, Intestinal Microbiota, Digestive Enzyme Activities, and Disease Resistance of Litopenaeus vannamei. Probiotics Antimicrob Proteins. 2017 Jun;9(2):150-156. doi: 10.1007/s12602-016-9235-9.

2. Al-Bari A.A. Probiotic Action: Activating Autophagy in the Management of Diabetes Mellitus. EC Microbiology. 2016; 4 (3): 699-670.

3. Bourlioux P., Koletzko B., Guarner F., Braesco V. The intestine and its microflora are partners for the protection of the host: report on the Danone symposium «the intelligent intestine,» held in Paris, June 14, 2002. Am J Clin Nutr. 2003;78(4):675-683. DOI:10.1093/ajcn/78.4.675.

4. Cerdó T., García-Santos J. A., Bermúdez M.G. Campoy C. The Role of Probiotics and Prebiotics in the Prevention and Treatment of Obesity. Nutrients. 2019, 11, 635; doi:10.3390/nu11030635.

5. Cionci N.B., Baffoni L., Gaggia F., Di Gioia D. Therapeutic Microbiology: The Role of Bifidobacterium breve as Food Supplement for the Prevention/Treatment of Paediatric Diseases. Nutrients. 2018, 10, 1723; doi:10.3390/nu10111723.

6. Correa-Oliveira R., Fachi J.L., Vieira A., Sato F.T., Vinolo M.A.R. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. Clin Transl Immunology. 2016;5(4): e73. doi:10.1038/cti.2016.17.

7. Dávila L.A., Pirela V.B., Díaz-Vasquez W., Villasmil N.R. et al. The Microbiome and the Epigenetics of Diabetes Mellitus. http://dx.doi.org/10.5772/ intechopen.76201.

8. Day R. L.J., Harper A.J., Woods R.M Davies O.G. et al. Probiotics: current landscape and future horizons. Future Sci. 2019. FSO391.

9. Devaux C.A., Raoult1 D. The Microbiological Memory, an Epigenetic Regulator Governing the Balance Between Good Health and Metabolic Disorders. Front. Microbiol. 2018. 9:1379. doi: 10.3389/fmicb.2018.01379.

10. Friso S., Carvajal C.A., Fardella C.E., Olivieri O. Epigenetics and arterial hypertension: the challenge of emerging evidence. Transl Res. 2015; 165(1): 154-65.

11. Holowacz S., Guigne C., Chene G., Mouysset S. et al. A multispecies Lactobacillus-and Bifidobacterium-containing probiotic mixture attenuates body weight gain and insulin resistance after a short-term challenge with a high-fat diet in C57/BL6J mice. (2015) PharmaNutrition, 3 (3). 101-107. ISSN2213-4344.

12. Isacco C.G., Ballini A., De Vito D., Inchingolo A.M. et al. Probiotics in Health and Immunity: A First Step toward Understanding the Importance of Microbiota System in Translational Medicine http://dx.doi.org/10.5772/ intechopen.76201.

13. Kiouisi D.E., Karapetsas A., Karolidou K., Panayiotidis M.I. Probiotics in Extraintestinal Diseases: Current Trends and New Directions. Nutrients 2019, 11, 788; doi:10.3390/nu11040788.

14. Koutnikova N., Genser B., Monteiro-Sepulveda M., Faurie J. et al. Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease related variables: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Open 2019;9: e017995. doi:10.1136/bmjopen-2017-017995.

15. Kumar H., Lund R., Laiho A., Lundelin K. et al. Gut microbiota as an epigenetic regulator: pilot study based on whole-genome methylation analysis. mBio. 2014;5(6). pii: e02113-14. doi: 10.1128/mBio.02113-14.

16. Lee B.J., Bak Y.-T. Irritable Bowel Syndrome, Gut Microbiota and Probiotics. J Neurogastroenterol Motil. 2011; 17(3): 252-266. DOI: 10.5056/jnm.2011.17.3.252.

17. Lee H.-S.The interaction between gut microbiome and nutrients on development of human disease through epigenetic mechanisms. Genomics Inform 2019;17(3): e24.https://doi.org/10.5808/GI.2019.17.3.e24.

18. Leow MK. Environmental origins of hypertension: phylogeny, ontogeny and epigenetics. Hypertens Res. 2015; 38(5): 299-307.

19. Lescheid D.W. Probiotics as regulators of inflammation: A review. Functional Foods in Health and Disease 2014; 4(7):299-311.

20. Liu Y., Alookaran J.J., Rhoads J.M. Probiotics in Autoimmune and Inflammatory Disorders. Nutrients 2018, 10, 1537; doi:10.3390/nu10101537.

21. Lu L.L., Zhu G. Gut–Brain Axis and Mood Disorder. Front. Psychiatry 9:223. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00223.

22. Martín R., Chamignon C., Mhedbi-Hajri N., Chain F. The potential probiotic Lactobacillus rhamnosus CNCM I-3690 strain protects the intestinal barrier by stimulating both mucus production and cytoprotective response. Scientific RepoRts | (2019) 9:5398 | https://doi.org/10.1038/s41598-019-41738-5.

23. Meroni M., Longo M., Dongiovanni P. The Role of Probiotics in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A New Insight into Therapeutic Strategies. Nutrients 2019, 11, 2642; doi:10.3390/nu11112642.

24. Miro-Blanch J., Yanes O. Epigenetic Regulation at the Interplay Between Gut Microbiota and Host Metabolism. Frontiers in Genetics. 2019; 10: 638.

25. Plaza-Díaz J., Ruiz-Ojeda F.J., Vilchez-Padial L.M., Gil A. Evidence of the Anti-Inflammatory Effects of Probiotics and Synbiotics in Intestinal Chronic Diseases. Nutrients 2017, 9, 555; doi:10.3390/nu9060555.

26. Plaza-Díaz J., ID Ruiz-Ojeda F.J., Gil-Campos M., Gil A. Immune-Mediated Mechanisms of Action of Probiotics and Synbiotics in Treating Pediatric Intestinal Diseases. Nutrients 2018, 10, 42; doi:10.3390/nu10010042.

27. Preez S. D., Corbitt M., Cabanas H., Eaton N. A systematic

review of enteric dysbiosis in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. Systematic Reviews.2018; 7:241 https://doi.org/10.1186/s13643-018-0909-0.

28. Smith C.J., Ryckman K.K. Epigenetic and developmental influences on the risk of obesity, diabetes, and metabolic syndrome. Diabetes, Metabolic Syndr and Obes: Targ and Ther. 2015; 8, 295-302.

29. tols-Gonçalves D., Tristão L.S. Henneman P., Nieuwdorp M. Epigenetic Markers and Microbiota/ Metabolite-Induced Epigenetic Modifications in the Pathogenesis of Obesity, Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes, and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Current Diabetes Reports (2019) 19: 31. https://doi.org/10.1007/s11892-019-1151-4.

30. Tsai Y., Lin T., Chang C., Wu8 T. et al. Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. Journal of Biomedical Science. 2019;26:3. https://doi.org/10.1186/s12929-018-0493-6.

31. Valentini L., Pinto A., Bourdel-Marchasson I., Ostan R. et al. Impact of personalized diet and probiotic supplementation on inflammation, nutritional parameters and intestinal microbiota e The “RISTOMED project”: Randomized controlled trial in healthy older people

32. Vähämäki S., Laiho A., Lund R., Isolauri E., Salminen S., Laitinen K. The impact of probiotic supplementation during pregnancy on DNA methylation of obesity-related genes in mothers and their children. Eur J Nutr. Springer Berlin Heidelberg. 2018;0(0):1-11.

33. Venturini L., Bacchi S., Capelli E., Lorusso L. et al. Modification of Immunological Parameters, Oxidative Stress Markers, Mood Symptoms, and Well-Being Status in CFS Patients after Probiotic Intake: Observations from a Pilot Study. Oxid Med Cell Longev. 2019;2019:1684198. doi: 10.1155/2019/1684198. eCollection 2019.

34. Wong C.B., Odamaki T., Xiao J. Beneficial effects of Bifidobacterium longum subsp. longum BB536 on human health: Modulation of gut microbiome as the principal action. Journal of Functional Foods. 2019; 54: 506-519.

35. Wu Y., Wang Y., Zou H., Wang B. et al. Probiotic Bacillus amyloliquefaciens SCO6 Induces Autophagy to Protect against Pathogens in Macrophages. Front. Microbiol. 2017; 8:469. doi: 10.3389/fmicb.2017.00469.

36. Yang B., Wei J., Ju P., Chen J. Effects of regulating intestinal microbiota on anxiety symptoms: A systematic review. Gen Psychiatr. 2019;32(2): e100056. doi: 10.1136/gpsych-2019-100056. eCollection 2019.

37. Zhang C.X., Wang H.Y., Chen T.X. Interactions between Intestinal Microflora/Probiotics and the Immune System. Biomed Res Int. 2019 Nov 20;2019:6764919. doi: 10.1155/2019/6764919. eCollection 2019.

**Лактіале® Мульти – для підтримки нервової та імунної систем!\***



\* Згідно з листком-вкладишем до Лактіале® Мульти.

Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Декларація про відповідність продукції «Лактіале® Мульти» вимогам українського законодавства у галузі харчових продуктів від «31» липня 2019 р. Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38 (044) 239-19-40 /факс: +38 (044) 485-26-86 e-mail: info@farmak.ua /веб-сайт: www.farmak.ua





## Дислипидемии при неалкогольной жировой болезни печени: что нового в Рекомендациях Европейского кардиологического общества и Европейского общества атеросклероза (2019)

13-14 ноября 2019 года в Днепре состоялась научно-практическая конференция «Полиморбидная патология органов пищеварения в практике семейного врача». Научная программа мероприятия охватывала вопросы сочетанных патологических состояний пищеварительной системы, в том числе особенности их клинических проявлений, диагностики, лечения и профилактики. В рамках конференции были проведены пять пленарных заседаний и два сателлитных симпозиума, посвященных тематическим международным рекомендациям и современным технологиям абдоминальной хирургии, эндоскопии и малоинвазивных эндоскопических вмешательств, а кроме того секция постерных докладов.



Заведующий кафедрой терапии, кардиологии и семейной медицины ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» (г. Днепр), доктор медицинских наук, профессор Валерий Аркадьевич Потабашний акцентировал внимание участников на вопросе дислипидемий при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

В данном материале доклад профессора Потабашного представлен в форме «вопрос – ответ».

**?** На что необходимо обратить внимание при диагностике НАЖБП?

– В первую очередь следует оценить стадию НАЖБП (стеатоз, стеатогепатит, цирроз), а также общий сердечно-сосудистый риск. Именно на основе этих факторов формируются рекомендации относительно модификации образа жизни, фармакотерапии, снижения риска инфаркта миокарда и инсульта,



в том числе коррекции дислипидемии, контроля артериального давления и предупреждения развития сахарного диабета (СД) 2 типа.

**?** Существуют ли какие-либо гендерные особенности сердечно-сосудистого риска при НАЖБП?

– Общий сердечно-сосудистый риск у женщин с НАЖБП обычно недооценивается. Женщины с подобным заболеванием теряют свойственную им защиту от сердечно-сосудистых катастроф, вследствие чего угроза инфаркта миокарда, инсульта, а также смерти у женщин больше, чем у мужчин. В силу этого существующие калькуляторы риска занижают уровень угрозы сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с НАЖБП, в частности у женщин. До тех пор пока не разработана более точная система оценки риска, наличие НАЖБП должно рассматриваться как «красный флажок» независимо от рассчитанного риска пациента.

**?** Какие факторы, помимо наличия НАЖБП, могут модифицировать риск, рассчитанный при помощи шкалы SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation; шкала оценки риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений на протяжении последующих 10 лет жизни)?

– К таким факторам относятся: социальная депривация; ожирение и центральное ожирение (определенные с помощью расчета индекса массы тела и измерения окружности талии соответственно); низкая физическая активность; психосоциальный стресс, истощение; семейный анамнез преждевременного развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), то есть у мужчин – до 55, у женщин – до 60 лет; хронические иммуноопосредованные воспалительные заболевания; тяжелые психиатрические заболевания; лечение ВИЧ-инфекции; фибрилляция предсердий; гипертрофия левого желудочка; хронические заболевания почек; обструктивное апноэ сна.

**?** Что связывает между собой НАЖБП и ССЗ?

– В первую очередь то, что у этих патологических состояний совпадает спектр факторов риска, из них ведущим является дислипидемия. Современная концепция сердечно-сосудистого континуума свидетельствует, что атерогенная дислипидемия – одна из главных подоплек атеросклеротических ССЗ у пациентов

с абдоминальным ожирением, инсулино-резистентностью, нарушениями толерантности к глюкозе и СД 2 типа.

**?** Каковы современные рекомендации относительно оценки риска атеросклеротических ССЗ визуализационными методами?

– Для этого проводится ультразвуковое обследование каротидных и/или феморальных артерий с выявлением атеросклеротических бляшек как модификатора риска у пациентов низкого или умеренного сердечно-сосудистого риска. Также возможно проведение компьютерной томографии сердца с оценкой кальцификации коронарных артерий по кальциевой шкале как модификатора риска у бессимптомных пациентов низкого или среднего риска.

**?** Какие целевые значения показателей липидограммы установлены последними рекомендациями?

– Эти значения зависят от рассчитанного общего сердечно-сосудистого риска. Так, целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у пациентов низкого риска составляет 3,0 ммоль/л, умеренного – 2,6 ммоль/л, высокого – 1,8 ммоль/л, очень высокого – 1,4 ммоль/л.

**?** Имеются ли указания относительно фармакологического лечения дислипидемий?

– Согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза (2019) для достижения соответствующих риску целевых значений ХС ЛПНП следует назначать статины в максимально переносимых дозах. В случае неэффективности высокоинтенсивную статинотерапию дополняют эзетимибом. Следующим шагом будет добавление к указанному лечению ингибиторов пропротеино-вой конвертазы субтилизин-кексини-вого типа 9 (ИПКСК9 в англоязычной версии PCSK9I). Если пациент плохо переносит статинотерапию, ему назначают эзетимиб, при отсутствии ответа – в сочетании с ИПКСК9. Препаратами первой линии для снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с гипертриглицеридемией также являются статины. У больных с нормальным уровнем ХС ЛПНП и гипертриглицеридемией для первичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф применяется фенофибрат или безафибрат

www.boviosfarm.com.ua

### Альфаполистатин®

#### Для підтримки здоров'я серця та судин

**Нормалізує:**

- ♥ функції серцево-судинної системи<sup>1</sup>
- ♥ рівень холестерину<sup>1</sup>
- ♥ артеріальний тиск<sup>1</sup>

**Склад:**  
**Полікозанол – 10 мг; • Екстракт люцерни – 250 мг • Коензим Q10 – 60 мг**

- ♥ Підтримує кровопостачання міокарда, запобігаючи ішемії<sup>6,8</sup>
- ♥ Сприяє нормальному обміну холестерину, блокуючи його утворення<sup>6</sup>
- ♥ Підвищує толерантність до фізичного навантаження<sup>4</sup>
- ♥ Підтримує цільовий рівень артеріального тиску при артеріальній гіпертензії<sup>7</sup>
- ♥ Сприяє зменшенню побічних ефектів статинів<sup>9</sup>
- ♥ Покращує функціональний клас при серцевій недостатності<sup>4</sup>

Спосіб застосування: дорослим по 1 капсулі 2 рази на день під час їжі. Рекомендований курс прийому: 3-4 місяці. В подальшому курс прийому узгоджувати з лікарем. Протипоказання: індивідуальна непереносливість компонентів, діти, період вагітності та період лактації. Застереження щодо застосування: не перевищувати рекомендовану добову дозу, не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Додавання дітям на основі рослинної сировини. Без ГМО, тв у 10.8-40937426-0012017 Не є лікарським засобом. Перед застосуванням обов'язкова консультація лікаря. Умови зберігання: зберігати в оригінальній упаковці в сухому, захищеному від світла і недоступному для дітей місці за температури від 4 °С до 25 °С. На замовлення: ТОВ «Бовіос Фарма», Україна, 02225, м.Київ, просп. Володимира Мавковського, буд. 21, кв.106, тел. +38 (063) 837 46 77

1. Zhang TY, U 10.8-40937426-0012017. 2. Efficacy and safety of sugarcane policosanol on dyslipidemia: A meta-analysis of randomized controlled trials. Gong J, Qin X, Yuan F, Hu M, Chen G, Feng X, Wang Q, Jiang S, Li Z, Zhu Y, Huang Z, Dong H, Li J, J. Mol Nutr Food Res. 2018 Jan;23(1). Epub 2017 Aug 23. 3. Langston PH, Langston AM. The clinical use of HMG CoA-reductase inhibitors and the associated depletion of coenzyme Q10: A review of animal and human publications. East Texas Medical Center and Trinity Mother Francis Health System, Tyler, TX 75701, USA. 4. Mortensen S, A, Rosenfeld, P, Kumar, A, Dillinger, P, Filipiak, A, J, Pella, D, & Littartz, G. P. (2014). The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from QSYMBO: a randomized double-blind trial. JACC: Heart Failure, 2(6), 641-649. 5. Banach M, Sirtori CR. Statin therapy and plasma coenzyme Q10 concentrations: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials. 6. Policosanol: clinical pharmacology and therapeutic significance of a new lipid-lowering agent. Gouni-Berthold I, Berthold HK, Am Heart J. 2002; Feb; 142(2):356-65. 7. Effect of hydroxylated coenzyme Q10 on blood pressure and insulin resistance in hypertensive patients with coronary artery disease. Singh RB, Niaz MA, Rastogi SS, Shukla PK, Thakkar AS, J Hum Hypertens. 1999 Mar;13(3):203-8. 8. Protective effect of coenzyme Q10-loaded liposomes on the myocardium in rabbits with an acute experimental myocardial infarction. Verma DD, Hartner WC, Thakkar V, Lechenko TS, Torchilin VP, Pharm Res. 2007 Nov;24(11):2131-7. 9. Coenzyme Q10 supplementation decreases statin-related mild-to-moderate muscle symptoms: a randomized clinical study. Skarlovnik A, Janic M, Linder M, Turk M, Sabovic M, J Med Sci Monit. 2014 Nov;20(21):53-10. Interactions of alfalfa plant and xerod saponins with cholesterol in vitro and in cholesterol-fed rats. Story JA, LePage SL, Petro MS, West LG, Cassidy MM, Lightfoot FG, Vahouny GV, Am J Clin Nutr. 1984 Jun;39(6):917-29. 11. A. Kalen, E. Appelkvist, G. Dallner Bivok зміни в ліпідному складі тканин шкоти та людини. J Lipids, 24 (1989), с. 579-586. Інформаційний листок призначений для розповсюдження на медичних конференціях, симпозиумах та спеціалізованих семінарах. Інформація призначена виключно для фахівців охорони здоров'я.

Більше інформації на сайті [www.boviosfarm.com.ua](http://www.boviosfarm.com.ua)



в комбинации со статинами. Пациентам с высоким риском и уровнем триглицеридов 1,5-5,6 ммоль/л, несмотря на лечение статинами, следует дополнительно назначить икосапент этила или высокоочищенный эфир эйкозапентаеновой кислоты (по 2 г 2 р/сут).

Итак, вкратце алгоритм действий таков: 1) оценить общий сердечно-сосудистый риск; 2) согласно риску определить целевой уровень ХС ЛПНП; 3) совместно с пациентом принять решение о мерах снижения риска; 4) выбрать режим терапии статинами и, при необходимости, эзетимибом либо ИПКСК9. Следует отметить, что ответ на статинотерапию варьируется, поэтому перед назначением дополнительных препаратов может возникнуть потребность в титровании дозы.

#### ? Существуют ли какие-либо особенности лечения дислипидемий у пациентов с СД?

– Безусловно. Пациентам с СД 1 типа с очень высоким и высоким риском рекомендованы статины. Исключением являются менопаузальные женщины, планирующие беременность или использующие неадекватные методы контрацепции. У этой популяции применять статины не рекомендуется.

У пациентов с СД 2 типа и очень высоким риском необходимо снизить ХС ЛПНП на  $\geq 50\%$  от исходного уровня и поддерживать значение этого параметра на уровне  $< 1,4$  ммоль/л. У пациентов с СД 2 типа и высоким риском необходимо снизить ХС ЛПНП на  $\geq 50\%$  от исходного и поддерживать на уровне  $< 1,8$  ммоль/л.

В случае недостижения целевых показателей с помощью статинотерапии ее дополняют эзетимибом. До назначения комбинированного лечения нужно рассмотреть возможность интенсификации лечения статинами.

#### ? Как правильно оценивать результаты анализа печеночных ферментов при проведении статинотерапии?

– Для оценки гепатоцеллюлярного поражения обычно используют уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ). Незначительное ее повышение последнего наблюдается у 0,5-2% пациентов, подлежащих статинотерапии при применении высоких доз. Клинически значимым следует считать превышение референтных значений АЛТ втрое при двух последовательных измерениях. Незначительное повышение АЛТ не указывает на гепатотоксичность фармакотерапии или нарушение функции печени. Прогрессирование повышения трансаминаз до печеночной недостаточности происходит чрезвычайно редко, поэтому рутинный мониторинг АЛТ при лечении статинами более не рекомендуется. У пациентов со стеатозом незначительное повышение АЛТ при лечении статинами не указывает на их роль в каком-либо ухудшении состояния печени. Тактика ведения пациента с НАЖБП, ассоциированной с дислипидемией, представлена на рисунке.

#### ? Что известно по поводу безопасности липидснижающих препаратов при НАЖБП?

– Исследования фенофибрат выявили благоприятный эффект в отношении коррекции дислипидемии. В частности, согласно результатам гистологического исследования зафиксировано восстановление структуры печени. Однако известно, что применение фибратов ассоциируется с повышением риска развития панкреатитов. Применение омега-3-полиненасыщенных жирных кислот является безопасным и не сопровождается клинически значимыми



Рис. Ведение пациента с НАЖБП, ассоциированной с дислипидемией

межлекарственными взаимодействиями. Большинство побочных эффектов вследствие применения этих средств являются расстройствами со стороны пищеварительной системы. Безопасность эзетимиба при НАЖБП оценивалась в нескольких небольших исследованиях, и результаты оказались противоречивыми.

#### ? Какие препараты, кроме статинов и эзетимиба, могут применяться для коррекции дислипидемий?

– К таковым относится добавка диетическая на основе растительного сырья «Альфаполистатин» (ООО «Бовиос фарм», Украина) в одной капсуле которой содержится 250 мг экстракта люцерны, 60 мг коэнзима Q10 и 10 мг поликозанол. Показано, что поликозанол в дозе 10-20 мг/сут снижает концентрацию общего холестерина на 17-21%, а ХС ЛПНП – на 21-29%, одновременно повышая содержание липопротеинов высокой плотности на 8-15%. Метаанализ 22 рандомизированных контролируемых исследований, осуществленный J. Gong и соавт. (2018), выявил высокую эффективность поликозанол в лечении дислипидемии, а также его отличный профиль безопасности.

#### ? Какова роль коэнзима Q10 при дислипидемии?

– Уровень коэнзима Q10 уменьшается с возрастом, при повышении синтеза холестерина и на фоне статинотерапии. Добавление коэнзима Q10 к стандартному лечению дислипидемии статинами достоверно снижает уровни общего холестерина, ХС ЛПНП, С-реактивного белка, интерлейкина-6 и супероксиддисмутазы по сравнению с комбинированной терапией статинами и омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами (Toth S. et al., 2017), а также предотвращает или уменьшает риск статин-ассоциированных миопатий.

#### ? Существуют ли какие-либо гепатопротекторы, способные одновременно снижать уровень атерогенных липидов?

– Да. К таким средствам относится, в частности, добавка диетическая на основе растительного сырья «Урсогепавин» (ООО «Бовиос фарм», Украина), который содержит урсодезоксихолевую кислоту (УДХК, 100 мг), силимарин (80 мг) и L-карнитин (150 мг). Эти активные вещества обеспечивают Урсогепавину такие эффекты, как гепатопротекторный (цитопротекторный), холеретический, литолитический, детоксикационный, гипохолестеринемический, иммуномодулирующий.

сердца коррелирует с повышением концентрации указанных кислот. УДХК – наиболее гидрофильная желчная кислота, поэтому улучшает периферический кровоток у пациентов с сердечной недостаточностью и защищает сердце от ишемического реперфузионного повреждения. Известно также, что УДХК уменьшает аритмогенное действие токсичной таурохолевой желчной кислоты. В многочисленных исследованиях УДХК улучшала функцию сердца у пациентов с ССЗ, что свидетельствует о перспективе применения этого препарата как возможного кардиопротекторного средства.

#### ? Какую роль играет назначение силимарина при НАЖБП?

– Расторопша, а именно ее производное силимарин, применяется в медицине более двух тысяч лет. Доказательная база включает свыше 1500 исследований, которые подтвердили благоприятное влияние силимарина на печень в контексте медикаментозных и токсических поражений. Основным механизмом гепатопротекторного действия силимарина – антиоксидантный эффект.

Таким образом, НАЖБП, как и ССЗ, тесно связана с дислипидемиями. Современные рекомендации предусматривают активную коррекцию повышенных уровней ХС ЛПНП с помощью статинов, а при их неэффективности – комбинации статинов, эзетимиба и/или ИПКСК9. Улучшить липидный профиль также помогают некоторые диетические добавки, в частности Альфаполистатин и Урсогепавин. Благоприятное влияние последнего на печень и желчевыводящую систему служит дополнительным преимуществом у пациентов с НАЖБП.

Подготовила Лариса Стрильчук



www.boviosfarm.com.ua

## Урсогепавин®

### Досконала формула комплексної гепатопротекції<sup>7</sup>

Нормалізує обмін речовин в організмі

Урсодезоксихолева кислота 100 мг

Сприяє відновленню уражених клітин печінки

Силимарин 80 мг (екстракт расторопші плямистої 100 мг)

Л-карнітин 150 мг

Нормалізує біохімічні показники стану печінки

**Ефект**

- Холеретичний<sup>1,2,3</sup>
- Детоксикаційний<sup>1,2,5</sup>
- Гепатопротекторний<sup>1,2,5</sup>
- Гіпохолестеринемічний<sup>1,2,7,8</sup>
- Імуномодулюючий<sup>2</sup>
- Антиоксидантний<sup>8</sup>
- Літолітичний<sup>8</sup>

Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря.

Добавка дієтична на основі рослинної сировини. Без ГМО. Не є лікарським засобом. ТУ У 10.8-40917126-001:2017. Не перевищувати рекомендовану дозову дозу, не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Умови зберігання: зберігати в оригінальній упаковці в сухому, захищеному від світла і недоступному для дітей місці за температури від 4 °C до 25 °C.

На замовлення: ТОВ «Бовіос фарм», Україна, 02225, м. Київ, просп. Володимира Маяковського, буд. 21, кв.106, тел. +38 (063) 837-46-77

1. Ursodeoxycholic Acid. Ted George O. Achufusi; Navid Mahabadi, 2019. 2. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications./ Clin Sci (Lond). 2011 Dec; Roma MG1, Toledo FD, Boaglio AC, Basiglio CL, Crocenzi FA, Sánchez Pozzi EJ. 3. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis./ Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol./ 2006 Jun;3(6):318-28. Beuers U1. 4. Medical treatment of biliary duct stones: effect of ursodeoxycholic acid administration./ Gut. 1983 Jul;24(7):609-14./ Salvioli G, Salati R, Lugli R, Zanni C. 5. Ursodeoxycholic Acid (UDCA) Exerts Anti-Atherogenic Effects by Inhibiting Endoplasmic Reticulum (ER) Stress Induced by Disturbed Flow./ Mol Cells. 2015 Oct;38(10):851-8./ Chung J1, Kim KH1, Lee SC1, An SH1, Kwon K1,2,6. Antioxidant properties of ursodeoxycholic acid./ Biochem Pharmacol. 2002 Dec; 164(11):1661-7./ Lapenna D1, Ciofani G, Festi D, Neri M, Pierdomenico SD, Giamberardino MA, Cuccurullo F. 7. Cytoprotection in the nineties: experience with ursodeoxycholic acid and silymarin in chronic liver disease. Linus F1. 8. Oksalicyl L. 8. Згідно ТУ У 10.8-40917126-001:2017

Інформаційний листок призначений для розповсюдження на медичних конференціях, симпозиумах та спеціалізованих семінарах. Інформація призначена виключно для фахівців охорони здоров'я.

Більше інформації на сайті [www.boviosfarm.com.ua](http://www.boviosfarm.com.ua)



Н.Б. Губергриц, д.м.н., профессор, Н.В. Беляева, многопрофильная клиника «Инто-Сана», г. Одесса;  
А.Е. Ключков, Г.М. Лукашевич, П.Г. Фоменко, Л.А. Ярошенко, Донецкий национальный медицинский университет

# Дифференцированный подход к заместительной терапии при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы

У хорошего доктора лекарство не в аптечке, а в его собственной голове.  
В.О. Ключевский [4]



Н.Б. Губергриц

Ферментные препараты (ФП) распространены в практике гастроэнтеролога, терапевта, педиатра, хирурга, что связано с разносторонним действием и широким кругом показаний к использованию данных лекарственных средств. ФП нередко употребляются больными и здоровыми людьми без назначения врача. Таким образом, с одной стороны, врач и пациент имеют большой, непрерывно увеличивающийся выбор ФП, а с другой – огромное количество ФП используются нерационально и, следовательно, не реализуют своих возможностей. Вероятно, наступило время сложить из ФП пазл, логично объединяющий соответствующие особенности, возможности этих средств и показания к их применению. Если это удастся, то и врачу, и больному останется лишь с удовлетворением любоваться этим пейзажем и поддерживать стабильность хрупкой мозаики.

Начнем с теории. Основная функция пищеварительных ферментов – обеспечение гидролиза пищевых субстратов, продукты которого всасываются и обеспечивают энергетические и пластические потребности организма [3]. Основным субстратом энтерокиназы являются дипептиды, трипсиноген, химо трипсиноген; продуктами гидролиза – аминокислоты, трипсин, химо трипсин. Субстратом для мальтазы, изомальтазы, суфразы, лактазы служат дисахариды, а результатом гидролиза – моносахариды [3].

Развитие синдромов мальдигестии (нарушение пищеварения) и мальабсорбции (нарушение всасывания) может быть связано не только с уменьшением продукции различных пищеварительных, прежде всего панкреатических, ферментов, но и с их инактивацией, разведением их концентрации в просвете кишки, быстрым транзитом кишечного содержимого, нарушением смешивания ферментов с химусом. Кроме того, уменьшение продукции панкреатических ферментов может ассоциироваться с нарушением регуляции функции поджелудочной железы (ПЖ), в частности со снижением продукции панкреозимина и секретина [11-13].

В связи с этим внешнесекреторную недостаточность ПЖ делят на первичную и вторичную [8]. При первичной панкреатической недостаточности снижение внутриполостного пищеварения обусловлено заболеваниями самой ПЖ, которая продуцирует меньше ферментов (хронический панкреатит (ХП), резекция ПЖ, ее крупные кисты и опухоли, муковисцидоз). При вторичной панкреатической недостаточности ПЖ способна продуцировать и продуцирует достаточное количество пищеварительных ферментов, но их действие не реализуется в полной мере по вышеперечисленным причинам. Вторичную панкреатическую недостаточность делят на гепатогенную (хологенную), гастрогенную, энтерогенную и сосудистую [3].

При гепатогенной (хологенной) недостаточности активация липазы в просвете кишки снижена из-за малого количества желчных кислот или асинхронизма поступления желчи, панкреатических ферментов и химуса в двенадцатиперстную кишку (ДПК), например при гипомоторике желчного пузыря, желчнокаменной болезни, после холецистэктомии, при холестатических заболеваниях печени. Нарушение эмульгирования жиров и активации панкреатической липазы в этих условиях приводит к стеаторее [3].

Гастрогенная панкреатическая недостаточность развивается при гипоацидных состояниях, после резекции желудка и формируется из-за недостаточной секретинной стимуляции ПЖ. Кроме того, недостаточная секреция желудка в течение некоторого времени компенсируется функциональным напряжением ПЖ, что постепенно приводит к ее истощению. Важно, что при низкой желудочной секреции ДПК и тощая кишка легко подвергаются микробной контаминации, которая, в свою очередь, нарушает всасывание, изменяет рН в просвете кишки. Эти факторы также препятствуют реализации действия панкреатических ферментов, даже если они продуцируются в нормальном количестве [3].

Энтерогенная панкреатическая недостаточность в основном связана с бактериальной контаминацией. Важно, что в развитии этой недостаточности имеет значение не только повреждение слизистой тонкой кишки патогенной и условно-патогенной флорой, но и эндотоксинами, выделяемыми этой флорой. Эндотоксины повреждают клеточные мембраны, нарушают ионный трансмембранный транспорт, вызывают фрагментацию нуклеиновых кислот, индуцируют образование продуктов свободнорадикального окисления, нарушают метаболизм холестерина, желчных кислот. Попадая в кровоток, эндотоксины негативно влияют на гепатоциты и панкреатиты, то есть способствуют в перспективе присоединению к энтерогенной еще и гепатогенной и первичной панкреатической недостаточности. Энтерогенная недостаточность также развивается при заболеваниях, связанных с патологией слизистой тонкой кишки (целиакия, болезнь Крона и др.) [3].

Сосудистая панкреатическая недостаточность возникает при нарушениях микроциркуляции в органах брюшной полости, например при так называемой брюшной жабе [3]. Разобраться в этих вариантах мальдигестии и мальабсорбции поможет таблица 1.

Врачу следует знать, что ФП более эффективны при нарушениях внутриполостного пищеварения (при уменьшении продукции ферментов и при нарушении реализации их действия в просвете кишки) и менее эффективны при нарушениях пристеночного пищеварения, сочетанных нарушениях пищеварения, а также при нарушениях

оттока лимфы из кишечника. Если говорить о панкреатической недостаточности, то ФП более эффективны при ее первичном варианте. При вторичной панкреатической недостаточности следует прежде всего влиять на причину, снижающую активность ферментов, и лишь затем сочетать это воздействие с назначением ФП [8].

Следует также четко представлять, что, назначая ФП, врач стремится не только уменьшить дигестивные проявления мальдигестии и мальабсорбции (учащение стула, лиентерия, стеаторея, метеоризм, боли в животе), но и многочисленные проявления, обусловленные недостатком поступления пластических веществ, витаминов, электролитов.

- Ко всем ФП применяются следующие требования [8]:
- ✓ нетоксичность;
  - ✓ устойчивость к действию хлористоводородной кислоты и пепсина;
  - ✓ хорошая переносимость больными;
  - ✓ отсутствие существенных побочных эффектов;
  - ✓ оптимальное действие при рН примерно 6,0;
  - ✓ быстрое высвобождение ферментной активности в тонкой кишке при рН приблизительно 6,0 с сохранением этой активности не менее чем в течение 2 ч;
  - ✓ высокая активность ферментов;
  - ✓ соответствие состава заявленному на этикетке;
  - ✓ высокая серийная однородность препарата;
  - ✓ отсутствие неприятного запаха и вкуса.

Учитывая разнообразие патогенетических механизмов и нозологических единиц, протекающих с синдромами мальдигестии и мальабсорбции, спектр показаний к назначению ФП довольно широк. Эти показания делятся на несколько групп [11].

- I. Заболевания ПЖ:
- ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ;
  - состояния после резекции ПЖ;
  - большие кисты, опухоли ПЖ, приводящие к уменьшению объема функционально активной паренхимы;
  - обструкция протоков ПЖ (например, опухолью);
  - сахарный диабет;
  - синдром Золлингера-Эллисона;
  - муковисцидоз;
  - генетически обусловленный изолированный ферментный дефицит;

| Таблица 1. Дифференциально-диагностические признаки нарушений уровня ассимиляции пищевых веществ (Парфенов А.И., 2009) |                                               |                                      |                                            |                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------|
| Симптомы. Функциональные тесты. Инструментальные методы                                                                | Уровень нарушения ассимиляции пищевых веществ |                                      |                                            |                                        |
|                                                                                                                        | Полостное пищеварение                         | Мембранное пищеварение               | Всасывание                                 | Лимфатическая обструкция               |
| Диарея                                                                                                                 | может отсутствовать                           | связана с пищевыми интолерантностями | систематическая, обильная, чаще водянистая | преобладает кашицеобразный частый стул |
| Полифекалия                                                                                                            | +++                                           | ±                                    | +++                                        | +++                                    |
| Стеаторея                                                                                                              | +++                                           | ±                                    | +++                                        | +++                                    |
| Пищевые интолерантности                                                                                                | –                                             | +++                                  | –                                          | –                                      |
| Качественные нарушения трофики                                                                                         | ±                                             | ±                                    | +++                                        | ±                                      |
| Энтеральная экссудация белка, гипопроteinемические отеки                                                               | –                                             | –                                    | ++                                         | +++<br>часто резистентны к терапии     |
| Остеопороз, боли в костях                                                                                              | –                                             | –                                    | +++                                        | –                                      |
| Снижение железа сыворотки крови                                                                                        | –                                             | –                                    | ++                                         | –                                      |
| Снижение фолиевой кислоты                                                                                              | –                                             | –                                    | ++                                         | –                                      |
| Снижение витамина В <sub>12</sub>                                                                                      | –                                             | –                                    | ++                                         | –                                      |
| Гипохолестеринемия                                                                                                     | –                                             | –                                    | +++                                        | +++                                    |
| Тест с D-ксилозой                                                                                                      | норма                                         | норма                                | снижен                                     | норма                                  |
| Тест с <sup>131</sup> С-триолеином                                                                                     | +++                                           | ±                                    | +++                                        | +++                                    |
| Водородный тест с лактозой                                                                                             | норма                                         | повышен при гиполактазии             | повышен                                    | норма                                  |
| Гистологическая картина слизистой оболочки тонкой кишки                                                                | нормальная                                    | нормальная                           | дистрофия или атрофия                      | лимфостаз                              |
| Гистохимические исследования ферментов                                                                                 | норма                                         | снижение синтеза ферментов           | снижение синтеза ферментов                 | норма                                  |



| Таблица 2. Оптимальный подход к выбору ферментного препарата                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Хронический панкреатит                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <div>• При легкой панкреатической недостаточности – Панкреатин 8000, Панзинорм 10000, 20000, Панкреазим, Креазим 10000, Креон 10000, Эрмитель 10000 по 1-2 капсулы или таблетки на прием (3-4 раза в день)</div> <div>• При умеренной и тяжелой недостаточности – Креон 25000, Креазим 20000, Эрмитель 25000, 36000 в соответствии с рекомендациями НаPanEu (40-50 тыс. ЕД FIP с основным приемом пищи и половинная доза с промежуточным приемом пищи)</div>                                                                                                                                                                                                          |
| Муковисцидоз и другие генетически детерминированные заболевания ПЖ, состояние после резекции ПЖ, большие кисты, диффузный стеатоз ПЖ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <div>• Креон 25000, Креазим 20000, Эрмитель 36000</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| ХП в сочетании с эрозивно-язвенными изменениями слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, с гиперацидностью                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <div>• Ферменты, защищенные от агрессии желудочного содержимого, – минимикросферические, микротаблетированные, гранулированные двухоболочечные, таблетированные (Креон 10000, Креазим 10000, Эрмитель 10000, Панзинорм 10000, Панкреазим, Панкреатин 8000) в сочетании с антисекреторными средствами и прокинетиками (при дефиците бикарбонатов большие дозы ферментов)</div> <div>• Препараты, содержащие кислотоустойчивые (растительные или фунгальные) ферменты (Дигест 365, Солизим, Сомилаза), в сочетании с антисекреторными средствами и прокинетиками</div> <div>• Препараты, содержащие антацидные компоненты (Пепфиз), в сочетании с прокинетиками</div>   |
| Хронический гастрит с секреторной недостаточностью, постгастрорезекционные расстройства                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <div>• Панкреатин 8000, Панкреазим по 1-2 таблетки 3-4 раза в день</div> <div>• Минимикросферические, микротаблетированные, гранулированные ферменты – Креон 10000, 25000, Креазим 10000, 20000, Эрмитель 10000, 25000, Панзинорм 10000 (принимать, предварительно извлекая препарат из капсулы); доза зависит от показателей фекальной эластазы-1</div> <div>• Препараты, содержащие желчные кислоты и желчегонные компоненты (Фестал, Энзистал)</div> <div>• Препараты, содержащие пепсин, протеолитические ферменты (Абомин, Пепсин К, Пепсидил)</div> <div>• При синдроме избыточного бактериального роста – предварительная деконтаминация (Альфа Норминс)</div> |
| Патология билиарной системы (гипомоторика желчного пузыря, гипертонус сфинктера Одди, его дисфункция после холецистэктомии), исключая билиарную гипертензию                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <div>• При билиарных дисфункциях, постхолецистэктомическом синдроме – Панкреатин 8000, Панкреазим, Панзинорм 20000</div> <div>• После холецистэктомии – длительный параллельный прием УДХК</div> <div>• При гипотонии желчного пузыря – препараты, содержащие желчегонные агенты, компоненты желчи (Фестал, Дигестал, Энзистал, Панкурмен, Холензим)</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Холестатические заболевания печени                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <div>• Креон 10000, 25000, Креазим 10000, 20000, Панзинорм 10000, Эрмитель 10000, 25000, 36000 в сочетании с УДХК</div> <div>• Доза ферментных препаратов определяется тяжестью клинических проявлений панкреатической недостаточности, степенью снижения показателей триглицеридного дыхательного теста, наличием или отсутствием стеатореи</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Энтерит, целиакия, другие заболевания тонкой кишки, метеоризм                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <div>• Панкреатин 8000, Панкреазим, Панзинорм 20000 по 1-2 таблетки 3-4 раза в день</div> <div>• Креон 10000, 25000, Креазим 10000, 20000, Панзинорм 10000, Эрмитель 10000, 25000, 36000 – доза определяется в зависимости от показателей фекальной эластазы-1 (от степени панкреатической недостаточности)</div> <div>• При выраженном метеоризме – препараты с диметиконом (Панкреофлэт), симетиконом (Пепфиз, Энзимтал), препараты с активированным углем (Энзимтал)</div> <div>• При микробной контаминации кишки – предварительная деконтаминация (Альфа Норминс)</div> <div>• При целиакии – безглютеновая диета + ФП</div>                                     |
| Нарушения пищеварения, связанные с синдромом избыточного бактериального роста, кишечным дисбиозом                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <div>• Деконтаминация (Альфа Норминс), затем про-, пребиотики, далее Панкреатин 8000 по 1-2 таблетки 3-4 раза в день</div> <div>• При выраженном метеоризме – препараты с диметиконом (Панкреофлэт), симетиконом (Пепфиз, Энзимтал), препараты с активированным углем (Энзимтал)</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Заболевания тонкой и толстой кишки, ПЖ с преобладанием диареи                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <div>• Панкреатин 8000, Панкреазим, Холензим по 1-2 таблетки 3-4 раза в день</div> <div>• Креон 10000, 25000, Креазим 10000, 20000, Эрмитель 10000, 25000 – доза определяется в зависимости от показателей фекальной эластазы-1 (степени панкреатической недостаточности) +</div> <div>• Деконтаминация (Альфа Норминс), затем про-, пребиотики</div> <div>• Препараты, содержащие симетикон (Пепфиз, Энзимтал)</div>                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Заболевания тонкой и толстой кишки, ПЖ с преобладанием запора                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <div>• Панкреатин 8000, Панкреазим по 1-2 таблетки 3-4 раза в день в сочетании с Дуспаталином и Дуфалаком</div> <div>• Препараты, содержащие целлюлазу, гемицеллюлазу (Фестал и др.)</div> <div>• Препараты, содержащие желчегонные и желчные кислоты (Фестал, Энзистал и др.)</div> <div>• Препараты, содержащие симетикон (Пепфиз, Энзимтал)</div> <div>• Препараты, содержащие антациды (Пепфиз)</div> <div>• При низкой желудочной секреции – Ораза</div>                                                                                                                                                                                                         |
| Дисахаридазная (лактазная) недостаточность                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <div>• Препараты, содержащие лактазу (Мамалак, Тилактаза, Лактраза)</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Переедание                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <div>• Препараты, содержащие целлюлазу, гемицеллюлазу (Фестал и др.)</div> <div>• Препараты, содержащие желчегонные (Фестал, Энзистал, Холензим)</div> <div>• Панкреатин – таблетки с кишечнорастворимой оболочкой (липаза 1200 ЕД FIP, амилаза 1000 ЕД FIP, протеазы 80 ЕД FIP)</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Ферментная недостаточность у пожилых людей («стареющие» органы пищеварения – сосудистая панкреатическая недостаточность)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <div>• Панкреатин 8000, Панкреазим, Панзинорм 10000, 20000</div> <div>• Креон 10000, 25000, Креазим 10000, 20000, Эрмитель 10000, 25000, 36000 в зависимости от показателей фекальной эластазы-1</div> <div>• При сочетании панкреатической недостаточности с запорами – Лактулоза</div> <div>• Препараты, содержащие желчегонные (Фестал, Энзистал и др.)</div> <div>• Препараты, содержащие целлюлазу, гемицеллюлазу (Фестал и др.)</div> <div>• Препараты, содержащие симетикон (Энзимтал, Пепфиз)</div>                                                                                                                                                           |
| Сахарный диабет                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <div>• Креон 10000, 25000, Креазим 10000, 20000, Эрмитель 10000, 25000, 36000 в зависимости от показателей фекальной эластазы-1 (степени панкреатической недостаточности)</div> <div>• При диабетической энтеро-, колопатии – деконтаминация (Альфа Норминс)</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Желчнокаменная болезнь                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <div>• При снижении показателей фекального эластазного теста (билиарный ХП) – Панкреатин 8000, Панкреазим по 1-2 таблетки, Креон 10000, Креазим 10000, Эрмитель 10000, Панзинорм 10000 3-4 раза в день</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Дуоденогастрозофагеальный рефлюкс, дуоденостаз при панкреатической недостаточности                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <div>• Креон 10000, 25000, Креазим 10000, 20000, Эрмитель 10000, 25000, 36000 в зависимости от показателей фекальной эластазы-1 +</div> <div>• Деконтаминация кишки (Альфа Норминс), затем – про-, пребиотики +</div> <div>• Гастрокинетики, Гавискон, при желчном рефлюксе – УДХК</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Воспалительные заболевания толстой кишки                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <div>• Лечение основного заболевания +</div> <div>• При снижении показателей фекального эластазного теста – Креон 10000, 25000, Креазим 10000, 20000, Эрмитель 10000, 25000, 36000, Панзинорм 10000 в зависимости от показателей фекальной эластазы-1 (степени панкреатической недостаточности) +</div> <div>• Деконтаминация – Альфа Норминс</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Подготовка к УЗИ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <div>• Препараты, содержащие симетикон (Энзимтал), диметикон (Панкреофлэт)</div> <div>• Препараты, содержащие целлюлазу, гемицеллюлазу (Фестал и др.)</div> <div>• Препараты, содержащие активированный уголь (Энзимтал)</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Длительный постельный режим (заболевания спинного мозга, нарушения мозгового кровообращения)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <div>• Препараты, содержащие желчегонные и гемицеллюлазу (Фестал, Энзистал)</div> <div>• Для регуляции стула – лактулоза</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Примечание: УДХК - урсодезоксихолевая кислота.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

• врожденная гипоплазия ПЖ (синдромы Швахмана, Иогансона-Близзарда) или ее атрофия (синдром Кларка-Хэдвилда).

II. Заболевания желудка:

- хронический гастрит с пониженной желудочной секрецией или ахилией;

- состояния после резекции желудка;
- демпинг-синдром.

III. Заболевания тонкой и толстой кишок:

- целиакия;
- воспалительные заболевания кишечника;
- синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (назначение ФП после деконтаминации).

IV. Заболевания печени и желчных путей:

- холестатические болезни печени (первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит);
- состояния после холецистэктомии;
- хронический холецистит с гипомоторной дисфункцией желчного пузыря.

V. Билиарные дисфункции:

- дисфункция желчного пузыря и/или сфинктера Одди.

VI. Другие показания:

- состояния после облучения;
- ферментная недостаточность у пожилых людей («стареющие» органы пищеварения);

- переедание;
- однообразное питание;
- длительный постельный режим;
- подготовка к ультразвуковому исследованию и др.

По вышеперечисленным показаниям применяются следующие группы ФП [8].

I. Экстракты слизистой оболочки желудка, основным действующим веществом которых является пепсин (Абомин, Ацидин-пепсин, Пепсидил, Пепсин К).

II. Препараты панкреатина, основными ферментами которых являются липаза, амилаза, протеазы (Креон, Эрмитель, Панкреазим, Креазим, Панкреатин 8000, Панзинорм и др.).

III. Комбинация панкреатина с дополнительными компонентами:

1. С компонентами желчи, гемицеллюлазой (Фестал, Дигестал, Энзистал и др.);
2. С диметиконом (Панкреофлэт);
3. С симетиконом (Пепфиз, Энзимтал).

IV. Препараты на основе растительных (фунгальных) ферментов (Дигест 365, Энзимтал, Пепфиз, Ораза, Солизим и др.).

V. Препараты – комбинации панкреатина с растительными (фунгальными) ферментами.

1. Комбицин (панкреатин + экстракт рисового грибка).

VI. Препараты на основе лактазы (Мамалак, Лактостоп, Лактраза).

Выбор препарата для заместительной терапии определяется следующими факторами [14]: составом препарата; формой выпуска (минимикросферы, микросферы, микротаблетки; двухоболочечные – наличие у каждой минимикросферы, микротаблетки энтеросолюбильной гастрорезистентной оболочки и оболочки-контейнера, вмещающей частицы панкреатина); размером минимикросфер, микросфер, микротаблеток – <2 мм; количеством частиц панкреатина в капсуле (чем их больше, тем больше площадь соприкосновения химуса с панкреатином); уровнем pH, состоянием моторики ДПК; адекватностью дозы и продолжительностью приема.

Основой большинства ФП являются амилаза, протеазы, липаза животного происхождения, содержащиеся в панкреатине из ПЖ свиней. Липаза гидролизует нейтральный жир, амилаза расщепляет внеклеточные полисахариды (крахмал, гликоген), но не участвует в переваривании растительных оболочек. Протеазы, основным из которых является трипсин, расщепляют белки.

Активность ФП оценивают по активности липазы в стандартных международных единицах, принятых международной федерацией фармацевтики, – ЕД FIP (Federation International Pharmaceutical Unit) – или в единицах Европейской фармакопеи – Ед Ph Eur (Pharmacopea of Europe), причем эти единицы идентичны и в них оценивают также активность протеаз и амилазы. Липазная активность 1 мг сухого панкреатина колеблется от 17 до ≥40 ЕД FIP [8]. Ниже приводим соотношения активности ферментов при их оценке в ЕД FIP, Ед Ph Eur, ЕД BP (British Pharmacopea) и ЕД USP (United States Pharmacopea) [11]:

- амилаза – 1 ЕД Ph Eur = 1 ЕД FIP = 1 ЕД BP = 4,15 ЕД USP;
- липаза – 1 ЕД Ph Eur = 1 ЕД FIP = 1 ЕД BP = 1 ЕД USP;
- протеазы – 1 ЕД Ph Eur = 1 ЕД FIP = 1 ЕД BP = 62,50 ЕД USP.

Для обеспечения нормального процесса пищеварения необходимо создать в ДПК содержание ферментов, составляющее 10-20% от выделяющихся при максимальной стимуляции ПЖ у здоровых. Соответствующая

Продолжение на стр. 28.







# Неспокійне серце

## Розповідь про неординарну книгу

**Скажи мені, хто твій друг... Це прислів'я спало на думку, коли до рук потрапив п'ятий том серії публіцистичних і мемуарних творів члена-кореспондента НАН України, академіка НАМН України, доктора медичних наук, професора Ісаака Михайловича Трахтенберга «В начале нового века. Третий возраст» (Видавничий дім «Авіцена», 2019). Потрапила не випадково – Ісаак Михайлович подарував мені її з власним дружнім надписом.**

Відповісти, кого він вважає своїм другом, академіку складно, адже друзів у нього безліч. У цьому легко переконалися навіть після поверхневого перегляду багатосторінкової праці та списку згадуваних у ній прізвищ. І це вражає тим більше, що Ісаак Михайлович нещодавно відсвяткував свій 96-й день народження. Він із вдячністю згадує про дружбу з тими, хто вже пішов з життя, – академіками М.М. Амосовим, А.П. Ромодановим, П.Г. Костюком, В.В. Фролькісом, Ю.І. Кундієвим, народними артистами М.М. Русковським, Д.В. Бабаєвим, Е.М. Митницьким – і не менш цінує дружні стосунки з тими, хто сьогодні є шанованим обличчям української науки, – академіками Б.С. Патonom, А.Г. Наумовцем, С.В. Комісаренком, П.П. Толочком, В.І. Цимбалюком, М.Д. Троньком, Г.М. Бутенком, державними діячами Л.Д. Кучмою та В.М. Литвином, талановитими митцями академіком І.М. Дзюбою, Р.Г. Балаяном, О.І. Муратовим, Г.М. Гольдом, О.Ф. Павловим, О. Петровою, лікарем і письменником Ю. Віленським та багатьма іншими.

Улюблений афоризм І.М. Трахтенберга – «Пам'ять – це історія», авторство якого належить Френсісу Бекону. Саме це й спонукає Ісаака Михайловича творити своєрідний літопис власного життя й країни, справжнім патріотом якої він завжди був і залишається, незважаючи на негативні явища сьогодення.

За жанром книга є публіцистично-мемуарним твором. Вона складається з опублікованих у газетах, журналах і книгах, переважно у 2018-2019 роках, статей, нарисів, есеїв, які віддзеркалюють професійні, світоглядні, моральні, соціальні погляди автора. Їхньою характерною рисою є відвертість, безкомпромісність і відстоювання життєвих принципів, яких академік І.М. Трахтенберг дотримується все своє життя.

Один із таких принципів полягає в тому, що той, хто не пам'ятає свого минулого, не в змозі побудувати краще майбутнє. Не можна викреслити з історичної пам'яті Голодомор, сталінські репресії, загибель мільйонів громадян України в Другій світовій війні, знищення людей за етнічними та релігійними мотивами, трагедію Бабиного Яру, злочини гітлерівців та їхніх колабораціоністів із націоналістичних угруповань. Так само є зрадою перед тими, хто звільняв Україну від фашистської нечисті, спотворення історії, відмова від святкування Дня Перемоги 9 травня, паплюження пам'яті М.Ф. Ватутіна, Г.К. Жукова, К.К. Рокосовського, С.А. Ковпака, ігнорування чи навіть заборона творів класиків російської літератури і кіномистецтва.

Отже, запрошую читача до невеличкої подорожі сторінками книги. Їй передую чудовий вислів Жан-Жака Руссо: «Не та людина більш усього жила, яка може налічувати більше років, а та, хто більш усього відчувала життя». Це стосується й І.М. Трахтенберга.

Окрему главу автор присвятив улюбленій сфері своєї наукової діяльності – токсикології, адже протягом багатьох років він очолює лабораторію промислової токсикології в Інституті медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН України. З високим професіоналізмом він розповідає про основні напрями токсикології в часовому аспекті. Йдеться про токсичні чинники промислового та сільськогосподарського виробництва, про негативний вплив на організм людини важких металів – ртуті, кадмію, свинцю та ін., а також наночастинок металів. До речі, саме останні є предметом інноваційного наукового пошуку, і автор розглядає цю проблему не лише з чисто наукових позицій, а й з огляду на її біоетичну складову. Далекий від наукових інтересів автора читач не омине увагою цю главу, бо в ній є захопливі сторінки про загальновідомі й маловідомі випадки отруєнь, деякі з них нерідко були предметами судових процесів. І.М. Трахтенберг знову повертається до тих, про які вже писав («Книга о ядах и отравлениях»). Згадує, зокрема, про історичних осіб, у волосся котрих були знайдені отруйні речовини. Серед цих постатей – Наполеон Бонапарт, Карл II Стюарт, Авраам Лінкольн, Ісаак Ньютон, Людвиг ван Бетховен. Не всі вони були

жертвами зловмисників, деякі отруїлися ліками, як, наприклад, президент США А. Лінкольн, який приймав від «іпохондрії» таблетки, що містили ртуть. Чимало припущень висувалося стосовно того, чому спроба отруїти Григорія Распутіна ціаністом калієм видалася марною. Ісаак Михайлович підтримує гіпотезу нашого спільного друга (на жаль, уже покійного) професора Леоніда Громова, згідно з якою «старець» мав вроджений дефіцит ферменту каталази, завдяки чому отрута була частково нейтралізована.

Перегортаємо сторінку – і потрапляємо у світ наноматеріалів, тобто частинок металів, полімерів, вуглецю, які мають розмір від 1 до 100 нанометрів (1 нанометр у мільярд разів менший за 1 метр). Завдяки надзвичайно малим розмірам наночастинок здатні проникати в тканини і клітини живих організмів і здійснювати на них токсичний вплив. З цього витікають дві проблеми – безпеки в екологічному аспекті та біоетики в разі використання наночастинок у медицині, наприклад у складі ліків. Учені України вже давно долучилися до нанотоксикологічних досліджень, які проводяться в понад 50 країнах.

Загалом друга глава містить розповідь ученого про досягнення очолюваної ним лабораторії в галузі промислової токсикології. А цих здобутків чимало. На жаль, сучасна промисловість часто-густо ігнорує рекомендації фахівців із промислової гігієни та профілактики професійних захворювань. В Україні фактично зруйнована система санітарно-гігієнічного нагляду за умовами виробництва та якістю харчових продуктів і товарів широкого споживання. Чинне законодавство захищає переважно інтереси виробника, а не споживача, прикриваючись начебто необхідністю створення умов для розвитку промислового виробництва.

Академік І.М. Трахтенберг із вдячністю згадує свого друга й колегу академіка Ю.І. Кундієва, який кілька десятиріч керував інститутом, що зараз носить його ім'я. Наукова конференція пам'яті Ю.І. Кундієва завершилася чудовими віршами Ліни Костенко:

*А як же людина? А що ж людина?  
Живе на землі. Сама не літає,  
А крила має. А крила має!  
Вони, ті крила, не з пуху-пір'я,  
А з правди, чесноти і довір'я.  
Людина нібито не літає...  
А крила має. А крила має!*

«Правди, чесноти та довір'я» – ось чого, на думку академіка І.М. Трахтенберга, не вистачає тим, хто ініціював і підтримував так звану реформу медицини, яка, модернізувавши останню в окремих аспектах, призвела до втрати багаторічних організаційних напрацювань минулого, які були випробувані часом. Він певен того, що для продовження реформи охорони здоров'я необхідно перш за все відновити те, що зруйновано. Тому проблемі реформи відведено окрему главу, в якій розглядаються питання взаємовідносин між лікарем, пацієнтом і суспільством. Занепокоєння автора книги викликає те, що до керівництва медичною галуззю приходять дилетанти. Чого лише вартий період перебування на посаді міністра Уляни Супрун, яка ліквідувала санітарно-епідеміологічну службу країни. У медичних університетах було ліквідовано факультети профілактичної медицини. Населення країни не забезпечується якісними вакцинами в достатній кількості. А потім ми дивуємося, чому поширюються кір, дифтерія й інші інфекційні хвороби: 20 тис. випадків кору 2018 року, майже удвічі більше – минулого року. І на тлі цього пані Супрун збирала комісію, щоб вирішити, чи є епідемія кору в Україні! І вже зовсім безглуздо з професійного погляду виглядає рекомендація МОЗ України виявляти хворих на туберкульоз шляхом анкетування, а не масової флюорографії. Не можна байдуже сприймати фактичну ліквідацію алергологічної служби на тлі стрімкого зростання алергологічних захворювань.



Академік І.М. Трахтенберг звертає увагу на те, що фінансування медичної галузі у півтора рази менше за мінімальний рівень, який становить 5% ВВП. Минуле керівництво МОЗ повністю ігнорувало науково-організаційні напрацювання Національної академії медичних наук України. Жодного разу У. Супрун не відповіла на запрошення взяти участь у засіданнях Президії та Загальних зборах академії. Автор книги дотримується думки, що необхідний громадський контроль за трансформацією служби охорони здоров'я, щоб вона могла здолати кризу й вибратися з тієї прірви, у якій опинилася. Систематичний аналіз сучасної ситуації з медичною реформою в Україні і шляхи виходу з кризи І.М. Трахтенберг виклав у статті в газеті «Дзеркало тижня» (№ 12, 2019 рік), повний текст якої наведено в книзі. Проблему надії з'явився після серпневої 2019 року зустрічі голови партії «Слуга народу» Дмитра Разумкова з президентом НАН України, академіком Борисом Патonom, де серед інших питань було погоджено, що медична реформа за нової влади проводитиметься в професійному науковому супроводі.

На порозі нового двадцятиріччя І.М. Трахтенберг опублікував низку нарисів та есеїв на різні теми і зібрав їх в окремій главі. Він ділиться з читачами роздумами про небезпеку відродження в Україні антисемітизму та неофашизму, з вдячністю згадує відомих професорів – викладачів Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. Разом з автором ми йдемо вулицями Києва, зупиняючись біля пам'ятних місць, де свого часу жили видатні українські письменники, поети, лікарі, вчені, інженери. Багато сторінок І.М. Трахтенберг присвятив видатній особистості – Миколі Михайловичу Амосову, переповідаючи його щоденникові записи і щедро їх цитуючи. Взагалі книга рясніє цитатами з творів людей, про яких у ній йдеться. Але в цьому є свій сенс, адже читач має змогу ближче познайомитися з тією чи іншою особистістю.

Не оминув академік І.М. Трахтенберг увагою ювілейні дати колег з академічного середовища, яким він «подарував» низку нарисів. Серед них – хірург О.О. Шалімов, фізіолог В.В. Фролькіс, геронтолог-інтерніст О.В. Коркушко, патофізіолог-ендокринолог М.Д. Тронько, гігієніст А.М. Сердюк та ін. За подекуди сухими, напівофіційними рядками ховаються цікаві відомості про обставини життя і праці цих людей, відомих внеском у медицину України.

І.М. Трахтенберг знайшов зворушливі слова для спогадів про своїх друзів – і живих, і тих, хто відійшов у вічність. Знову і знову він повертається до світлої пам'яті Л.І. Медведя, М.М. Амосова, П.Г. Костюка, М.М. Русковського, Д.В. Бабаєва, Я. Левича, Є. Брусиловського. З теплотою пише про наших видатних киян – М. Булгакова, В. Некрасова. І з болем згадує про трагічні події в рідному Києві, що знайшли відображення в його книзі «Бабин Яр. Минуле і сьогодення».

Останні сторінки книги, про яку йде мова, – це друковані матеріали про її автора. Тут зібрані нариси, бібліографічні видання, ювілейні статті, рецензії на його праці і галерея фотографій друзів, колег, учених, викладачів медичних навчальних закладів і членів його великої сім'ї.

Хочеться, щоб якнайбільше людей прочитали книгу академіка І.М. Трахтенберга і збагатилися його спогадами, мудрістю і життєвими порадами.

Підготував Олександр Резніков



# Конкор® Конкор® Кор

Бісопрололу фумарат



## Працює на результат

- Надійний контроль АТ<sup>1</sup>
- Зменшення нападів ішемії та ризику коронарних подій у пацієнтів з ІХС<sup>1,3</sup>
- Конкор Кор для індивідуального підбору дози у пацієнтів з ХСН<sup>2</sup>
- Покращує прогноз у пацієнтів із ХСН<sup>1,2,4</sup>



### Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Конкор, Конкор Кор

**Склад:** 1 таблетка містить 2,5 (Конкор Кор), 5 або 10 (Конкор) мг бісопрололу фумарату. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармако-терапевтична група:** селективні блокатори бета-адренорецепторів. **Показання.** Конкор Кор і Конкор: ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка в комбінації з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретиками, при необхідності — серцевими глікозидами. Конкор: АГ, ІХС (стенокардія). **Фармакологічні властивості.** Селективний  $\beta_1$ -адреноблокатор. Чинить антиангінальну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні завдяки зменшенню ЧСС і зменшенню серцевого викиду та зниженню артеріального

тиску, збільшує постачання міокарда киснем за рахунок зменшення кінцево-діастолічного тиску і подовження діастолі. **Побічні реакції:** брадикардія, погіршення серцевої недостатності, відчуття холоду або оніміння кінцівок, артеріальна гіпотензія, запаморочення, головний біль, нудота, блювання, діарея, запор, астенія, втомлюваність. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/3322/01/01, №UA/3322/01/02, №UA/3322/01/03. **Виробник:** Мерк КГаА, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8, ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інфор-

мація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

АГ — артеріальна гіпертензія, ІХС — ішемічна хвороба серця, ХСН — хронічна серцева недостатність.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор Кор. 3. TIBBS, Von Armin et al., JACC Vol. 25, No. 1 231 January 1995:231–8. 4. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. — Lancet 1999; 353; 9–13.



# Актуальні питання лікування кардіологічних пацієнтів із супутньою ендокринною патологією

Минулого року наприкінці вересня в столиці нашої держави відбувся XX Національний конгрес кардіологів України, на якому провідні експерти представили різноманітні цікаві доповіді, що розкривали сучасні підходи до ведення кардіологічних хворих. Великий інтерес аудиторії викликали повідомлення, в яких доповідачі робили акцент на особливостях медикаментозної корекції стану пацієнтів із серцево-судинним захворюванням (ССЗ) і супутньою патологією.



Одним із найяскравіших виступів стала доповідь «Актуальні питання лікування кардіологічних пацієнтів із супутньою ендокринною патологією», яку спільно підготували та представили експерти у своїй галузі – завідувачка відділу гіпертонічної хвороби ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, доктор медичних наук Лариса Анатоліївна Міщенко та старший науковий співробітник відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова. Пропонуємо нашим читачам ознайомитися з основними положеннями цієї доповіді, в рамках якої було висвітлено низку актуальних для практичних лікарів проблем.



**?** На чому базується сучасна концепція ліпідознижувальної терапії в пацієнтів із супутнім цукровим діабетом (ЦД)? Які фактори слід брати до уваги, починаючи таке лікування?

По-перше, треба розрізнити мету призначення гіполіпемічних препаратів – первинну або вторинну профілактику. По-друге, обов'язково слід оцінити ступінь серцево-судинного ризику. Упродовж ліпідознижувальної терапії необхідно контролювати досягнення цільового рівня певних параметрів, а саме холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Згідно з діючими рекомендаціями, якщо ліпідознижувальна терапія рекомендована з метою первинної профілактики, то цільові значення ХС ЛПНЩ у пацієнтів із групи високого ризику (тривалість ЦД  $\geq 10$  років без ураження органів-мішеней і додаткових факторів ризику) становлять  $< 1,8$  ммоль/л або під час лікування необхідно добитися принаймні 50% зниження цього показника (клас рекомендацій 1, рівень доказів А). В осіб із помірним ризиком (пацієнти із ЦД 1 типу віком  $< 35$  років, ЦД 2 типу –  $< 50$  років; тривалість ЦД  $< 10$  років без інших факторів ризику) цільовий рівень ХС ЛПНЩ дещо вищий –  $< 2,5$  ммоль/л. Якщо досягнення цих цифр не можливе, то слід орієнтуватися на 50% зниження первинного показника (1, А).

**?** Чи існують відмінності в цільовому рівні ХС ЛПНЩ у хворих на ЦД при призначенні ліпідознижувальної терапії як вторинної профілактики?

Таких пацієнтів відносять до групи дуже високого ризику через комбінацію декількох ушкоджувальних факторів: одночасної наявності ЦД і перенесених ССЗ, співіснування ЦД й ураження органів-мішеней (протеїнурія, швидкість клубочкової фільтрації  $< 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, гіпертрофія лівого шлуночка, ретинопатія), комбінації ЦД із 3 класичними факторами ризику. Слід підкреслити, що хворих із дуже раннім початком ЦД 1 типу або його тривалістю  $> 20$  років також відносять до групи дуже високого ризику. Під час ліпідознижувальної терапії в таких пацієнтів слід намагатися досягти зниження рівня ХС ЛПНЩ  $< 1,4$  ммоль/л або 50% падіння його первинної концентрації.

**?** При призначенні гіполіпемічних препаратів хворим на ЦД слід надавати перевагу одній групі ліків або відразу застосовувати комбіновану терапію?

Відповідно до діючих рекомендацій ADA з лікування дисліпідемії у хворих на ЦД (2019), таким пацієнтам призначається інтенсивна статинотерапія (Іа, С). Якщо на тлі інтенсивної статинотерапії цільовий рівень не досягнутий, слід розглянути доцільність комбінації статину з езетимібом (ІІб, В). Необхідно наголосити, що статинотерапія не рекомендована пацієнтам із ЦД 2 типу, які планують

вагітність або не використовують засоби контрацепції (ІІІ, С).

**?** Є така думка, що хворим на ЦД можна призначати лише один гіполіпемічний засіб – аторвастатин. Це справді так?

Відповідь на це запитання можна знайти в рекомендаціях ADA з діагностики та ведення хворих на ЦД (2019). Експерти цієї організації підкреслюють, що пацієнтам із ЦД рекомендується статинотерапія середньої та високої інтенсивності. Високоінтенсивними дозами вважають 40–80 мг аторвастатину, 20–40 мг розувастатину; середньоінтенсивними – 10–20 мг аторвастатину, 5–10 мг розувастатину, 20–40 мг симвастатину, 40–80 мг правастатину, 40 мг ловастатину, 80 мг флувастатину, 2–4 мг пітавастатину. Таким чином, вибір гіполіпемічних засобів для хворих на ЦД надзвичайно широкий, але призначення розувастатину в цієї групи хворих буде ефективнішим. Це доводять результати рандомізованих клінічних досліджень. Наприклад, у дослідженні Mercury 1 аналізували динаміку ліпідного спектра у хворих на ЦД 2 типу через 8 тиж терапії 10 мг розувастатину, 10 мг аторвастатину, 20 мг аторвастатину, 20 мг симвастатину, 40 мг правастатину. Відповідно до європейських рекомендацій, цільовими значеннями ХС ЛПНЩ вважали рівень  $< 2,5$  ммоль/л. Доведено, що цільових значень досягли 86% пацієнтів із групи розувастатину, 74% та 86% хворих, які отримували відповідно низькі та високі дози аторвастатину. Мінімальні рівні досягнення цільових значень зафіксовані в групах симвастатину (73%) та правастатину (65%). Отже, ефективність розувастатину у хворих на ЦД відповідає результативності високих доз аторвастатину.

**?** Призначаючи розувастатин, слід очікувати погіршення функції нирок або зростання ризику розвитку вперше діагностованого ЦД?

Безпека будь-якого препарату має дуже велике значення. У США це питання контролює FDA, оцінюючи співвідношення користі та ризику. Згідно з даними цієї організації, застосування максимальних доз статинів провокує підвищення ризику ЦД 2 типу на 12%, тобто, щоб зареєструвати 1 випадок уперше діагностованого ЦД 2 типу, слід пролікувати 498 пацієнтів, а для попередження 1 великої серцево-судинної катастрофи слід пролікувати 155 пацієнтів. Таким чином, користь призначення розувастатину значно перевищує можливий ризик. Слід підкреслити, що лікування статинами може дещо підвищувати ризик розвитку ЦД у пацієнтів, схильних до цього захворювання, за умов тривалого прийому дуже високих доз. При цьому діабетогенний ефект статинів не залежить від ступеня гідро- або ліпофільності, ця особливість є загальним класовим ефектом. Разом із тим необхідно пам'ятати, що лікування статинами запобігає розвитку макросудинних ускладнень при ЦД.

Що стосується функції нирок при прийомі статинів, то поєднаний аналіз даних 2 рандомізованих досліджень – PLANETA I та PLANETA II, у яких використовувалися 10 мг та 40 мг розувастатину, 80 мг аторвастатину, довів більш сприятливий вплив аторвастатину на функцію нирок.

**?** Які особливості призначення антигіпертензивних препаратів хворим на ЦД? Чи можна призначати бета-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ)?

Нині лікування артеріальної гіпертензії проводиться за допомогою таких класів гіпотензивних препаратів, як бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, блокатори рецепторів ангіотензину II, діуретики, ІАПФ. Ці класи обрані як базові на основі їхньої доведеної здатності знижувати артеріальний тиск, даних плацебо-контрольованих досліджень, у яких переконливо доведена їх здатність знижувати ризик розвитку ССЗ, свідчень про їхній зіставний вплив на такі показники, як захворюваність і смертність від ССЗ. Доведено, що ефект цих засобів на кардіоваскулярний прогноз у більшості випадків залежить від рівня зниження артеріального тиску.

Раніше панувала думка, що бета-блокатори, як неселективні, так і селективні, протипоказані при ЦД. Але нині переконливо доведено, що селективний бета-блокатор, як бісопролол, не чинить негативного впливу на ліпідний і вуглеводний обмін. Тому застосування бісопрололу, наприклад препарату Конкор, можливе при супутньому ЦД.

**?** Чи доцільно розпочинати антигіпертензивну терапію у хворих на ЦД з ІАПФ, а сартани використовувати лише при непереносимості ІАПФ?

Розглянемо дані, що демонструють здатність ІАПФ і сартанів попереджати ССЗ у реальній клінічній практиці. Згідно з аналізом інформації з реєстру REACH (69 055 пацієнтів високого ризику), зібраної протягом 4 років динамічного спостереження, сартани мають певні переваги над ІАПФ у зменшенні таких показників, як кардіоваскулярна смертність, частота інфаркту міокарда / інсульту / госпіталізації (відносний ризик (ВР) 0,90; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,86–0,095), а також кардіоваскулярна смертність (ВР 0,83; 95% ДІ 0,75–0,93; в обох випадках  $p < 0,05$ ). Пацієнти, які приймають сартани, рідше потребують госпіталізації (ВР 0,91; 95% ДІ 0,85–0,96), у них нижчий рівень загальної смертності (ВР 0,89; 95% ДІ 0,82–0,97; в обох випадках  $p < 0,05$ ). Окремі сартани мають потужну доказову базу, що підтверджує відсутність негативного впливу на вуглеводний обмін. Однією з таких робіт є дослідження NAVIGATOR ( $n = 9000$ ), у якому аналізувалась імовірність розвитку ЦД на тлі прийому валсартану: доведено, що ризик розвитку ЦД у пацієнтів, які отримували валсартан, зменшується на 14% (відношення шансів 0,86; 95% ДІ 0,80–0,92). Отже, валсартан сприяє зниженню імовірності розвитку порушень вуглеводного обміну.

**?** У лікуванні артеріальної гіпертензії в загальній популяції хворих широко використовуються діуретики, а саме гідрохлортіазид. Чи можна застосовувати цей препарат у хворих на ЦД 2 типу?

Відповідаючи на це запитання, краще привести результати метааналізу, заснованого на аналізі даних 23 рандомізованих клінічних досліджень, у яких загалом взяли участь 224 832 пацієнти, котрі на момент рандомізації не мали жодних лабораторних ознак ЦД. У рамках цієї широкомасштабної роботи вивчали безпеку застосування 5 класів гіпотензивних препаратів: бета-блокаторів, ІАПФ, блокаторів кальцієвих каналів, статинів, діуретиків порівняно з такою плацебо. Автори метааналізу переконливо довели, що прийом стандартних доз гідрохлортіазиду (12,5–25 мг/добу) не асоційований із виникненням нових випадків ЦД.

**?** Вважається, що тривалий прийом валсартану асоційований з поганим профілем безпеки та може спровокувати розвиток раку. Чи є доказові дані, що спростовують або підтверджують цю інформацію?

Дійсно, деякі генеричні валсартани містили онкогенну домішку, наразі ці речовини видалені зі складу будь-яких генеричних ліків, що містять валсартан, а сам препарат отримав свідоцтва різноманітних рівнів, які підтверджують безпеку його тривалого застосування та відсутність зв'язку між розвитком злоякісних пухлин і лікуванням валсартаном.

**?** Чи доцільне використання фіксованих комбінацій гіпотензивних препаратів у хворих на ЦД 2 типу?

Фіксованим комбінаціям пророкують широке клінічне застосування. Яскравим доказом цього є той факт, що влітку 2019 р. ВООЗ, спираючись на наявні дані доказової медицини, ввела фіксовані комбінації антигіпертензивних препаратів у список реімбурсації для хворих на артеріальну гіпертензію, таким чином створивши правове поле для офіційного застосування фіксованих комбінацій. Ця стратегія може значно покращити лікування артеріальної гіпертензії: зменшення кількості таблеток сприяє не тільки підвищенню прихильності до лікування, а й поліпшенню контролю артеріального тиску. Сьогодні пацієнтам із підвищеним артеріальним тиском можна рекомендувати фіксовані комбінації Діокор (валсартан і гідрохлортіазид) і Ліфорс (амлодипін і валсартан), що представляє компанія «Асіно» у рамках соціальної програми «3 турботою про співвітчизника».

Підготувала **Тетяна Можина**

UA-CONC-PUB-012020-017



# Хронічний тазовий біль у жінок: рекомендації лікарю первинної ланки щодо ведення пацієнток

**Хронічний тазовий біль (ХТБ) – це помірний або сильний біль у нижній частині живота тривалістю принаймні 3-6 міс, що вимагає медичного втручання. Біль провокує функціональні розлади, негативно впливає на особисті стосунки, настрій, інтимне життя та погіршує стан загального здоров'я жінки. За поширеністю ХТБ не поступається бронхіальній астмі чи болю в спині. Це часта причина непрацездатності та зниження продуктивності праці, а це, своєю чергою, значуще підвищує витрати на охорону здоров'я (Zondervan K. et al., 2001; Howard F., 2003).**

■ **Цільова оцінка.** У жінок ХТБ може бути зумовлений багатьма причинами (табл. 1), часто супроводжує інші системні больові синдроми та психіатричні розлади.

З огляду на це, на етапі первинної допомоги рекомендується систематичний підхід до оцінки пацієнтів і розробка комплексного індивідуального плану ведення, який включає різні види лікування. Цілями терапії є поступове та значуще зменшення болю, покращання функцій і загального самопочуття. Ідеальною моделлю надання допомоги є орієнтований на пацієнта медичний центр, в якому лікар первинної ланки координує комплексну допомогу за участю міждисциплінарної команди (Pryzbylowski P., Ashburn M., 2015; AHRQ PCMH Resource Center, 2018). У складних випадках потрібне направлення до вузьких спеціалістів: акушера-гінеколога, фахівця з медицини болю тощо. Детальний анамнез, ретельне обстеження живота й таза та цільові обстеження полегшують діагностику.

■ **Дозвольте пацієнтці розповісти свою історію.** Для встановлення діагнозу вкрай важливо ретельно зібрати медичний і хірургічний анамнез, детально з'ясувати особливості й характеристики болю. Особливої уваги вимагає гінекологічний статус, включно з перебігом вагітності та пололів, наявністю диспареунії, сексуального насильства або травм. Детальне системне опитування треба зосередити на репродуктивній, травній, опорно-руховій, сечовидільній та нервово-психічній системах, що допоможе виявити можливі порушення та визначити напрями подальшого діагностичного пошуку.

■ **Причиною ХТБ може бути фізичне або сексуальне насильство** в дитячому, підлітковому чи дорослому віці. Тому важливо встановити довірчі стосунки з пацієнткою та створити безпечну, відкриту атмосферу для їх розкриття (Howard F., 2003). Доцільно проводити скринінг побутової безпеки жінки, її задоволення або незадоволення взаєминами з партнером та родиною.

■ **Проведіть цілеспрямоване детальне об'єктивне обстеження.** Огляд визначається особливостями анамнезу, але обов'язково потребує детального обстеження живота й таза, яке слід проводити повільно й обережно, оцінюючи ділянки підвищеної чутливості, дискомфорту або болючості, наявності об'ємних утворів або інших патологічних змін. Постійний діалог із пацієнткою дає можливість точно визначити анатомічну локалізацію болю.

Обстеження таза починають із візуального огляду для виявлення почервоніння, виділень, ран, пошкоджень, тріщин, саден, лущення та інших відхилень. Для оцінки локальної болючості в ділянці вульви або входу в піхву можна використовувати зволожений ватний тампон. Мануальну частину обстеження таза починають одним пальцем, зазначаючи будь-яку інтроїтальну болючість, дискомфорт або спазм. Наступним кроком є пальпація м'язів піднімачів заднього проходу для оцінки тону та виявлення болючості. Далі обстежують інші відділи тазового дна, звертаючи увагу на будь-яку чутливість або болючість сечового міхура та м'язово-кісткових структур (рис.). Завершують огляд бімануальним обстеженням, яке дає можливість оцінити розмір та рухомість матки, виявити болючість або вузли.

■ **Ураховуючи широкий диференційний діагноз ХТБ (табл. 1), подальший діагностичний пошук ґрунтується на результатах анамнезу та об'єктивного обстеження.** Всебічне лабораторне тестування має обмежене значення для встановлення причини ХТБ. За наявності симптомів із боку сечового міхура, зокрема за підозри на інтерстиційний цистит, проводять загальний аналіз сечі. Ультрасонографія (УСГ) органів таза може допомогти ідентифікувати об'ємні утвори, виявлені при пальпації. Проте рутинне застосування методик візуалізації не рекомендовано (Gambone J. et al.,

2002). У разі підозри на синдром тазового венозного застою доцільно провести УСГ для оцінки потреби проведення більш фінансово затратних методів візуалізації – комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії (Ganeshan A. et al., 2007).

■ **Загальні принципи лікування.** Цілісний підхід гарантує адекватність впливу різних методів лікування на фізичні, соціальні та психологічні аспекти ХТБ (табл. 2). План лікування можна вдосконалювати й розвивати впродовж декількох візитів по мірі формування стосунків «пацієнт – лікар» з урахуванням відповіді на терапію.

■ **Медикаментозна терапія.** Основні цілі – покращання функції та якості життя, мінімізація несприятливих наслідків.

НПЗП і ацетамінофен можуть полегшити біль, хоча переконливих доказів щодо їхньої ефективності в лікуванні ХТБ немає (Engeler D. et al., European Association of Urology, 2018). За відсутності відповіді на застосування анальгетиків можна призначити один із декількох доступних нейропатичних засобів, які зазвичай призначають для лікування хронічного болю. Трициклічні антидепресанти (амітриптилін, іміпрамін) зменшують біль і симптоми депресії, покращують сон (Vercellini P. et al., 2009).

Результати невеликого рандомізованого контрольованого дослідження (РКД) свідчать, що габапентин ефективно зменшує ХТБ, ніж амітриптилін (Cheong Y. et al., 2014; Rafque S., DeCherney A., 2017). Сучасні настанови вважають амітриптилін і габапентин препаратами першої лінії терапії, тоді як нортриптилін і прегабалін – альтернативними засобами. Хоча специфічних доказів немає, для контролю ХТБ можна призначати венлафаксин і дулоксетин. Останній показаний жінкам, в яких ХТБ поєднується з депресією і стресовим нетриманням сечі (Engeler D. et al., European Association of Urology, 2018).

За відсутності ефекту від згаданих класів препаратів можна розглянути призначення опіоїдів. Проте цей вид терапії загрожує виникненням толерантності або залежності та специфічних проявів побічної дії, зокрема

| Таблиця 1. Диференційний діагноз найбільш поширених причин ХТБ          |                                                                                                           |                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Причини                                                                 | Анамнез                                                                                                   | Огляд                                                        |
| <b>М'язово-скелетні</b>                                                 |                                                                                                           |                                                              |
| Дисфункція тазового дна                                                 | Ускладнені пологи, диспареунія                                                                            | Вагінізм, точкова болючість, підвищений тонус тазового дна   |
| Міофасціальний біль, фіброміалгія                                       | Болючі точки, хронічний соматичний біль                                                                   | Болючі точки                                                 |
| Стресові переломи                                                       | Болючість при повторних рухах, покращання в спокої                                                        |                                                              |
| Дегенеративні хвороби дисків                                            | Пекучий біль, парестезії                                                                                  | Корінцеві симптоми, слабкість м'язів                         |
| <b>Шлунково-кишкові</b>                                                 |                                                                                                           |                                                              |
| Закрепи                                                                 | Зміна консистенції калу або частоти дефекації                                                             |                                                              |
| Запальні хвороби кишечника                                              | Кишкові ускладнення, кров при дефекації (свіжа / змішана з калом)                                         |                                                              |
| Синдром подразнення товстої кишки                                       | Кишкові симптоми, можливе погіршення перед менструацією                                                   |                                                              |
| <b>Гінекологічні (притаманна циклічність відповідно до менструацій)</b> |                                                                                                           |                                                              |
| Злукова (спайкова) хвороба                                              | Хірургічне втручання в анамнезі                                                                           | Нерухома матка, вузли                                        |
| Аденоміоз                                                               | Менорагія, дисменорея                                                                                     | Збільшена нерівна болюча матка при БМО                       |
| Об'ємні утвори яєчників                                                 | Локазований біль в одній ділянці                                                                          | Локалізований в яєчнику об'ємний утвір                       |
| Дисменорея                                                              | Маткові спазми під час менструації                                                                        |                                                              |
| Поліп шийки матки чи ендометрію                                         | Кровотеча поза менструацією чи після статевого акту                                                       | Візуальне дослідження                                        |
| Ендометрит                                                              |                                                                                                           | Чутливість/болючість матки при БМО                           |
| Ендометріоз                                                             | Дифузний тазовий біль при менструації, глибока диспареунія                                                | Фіксована/нерухома матка, вузли                              |
| Лейоміоматоз                                                            | Менорагія, відчуття тиску або важкості                                                                    | Збільшення матки, вузли                                      |
| Синдром тазового застою                                                 | Вагітності в анамнезі, глибока диспареунія, біль після статевого акту, погіршення після тривалого стояння | Варикоз статевих губ, болючість або чутливість матки при БМО |
| Вульварний вестибуліт                                                   | Вульводінія, диспареунія                                                                                  | Вибіркова локальна чутливість/болючість                      |
| <b>Урологічні</b>                                                       |                                                                                                           |                                                              |
| Інтерстиційний цистит                                                   | Гострий початок, часте сечовипускання                                                                     |                                                              |
| Інфекція сечових шляхів                                                 | Дизурія                                                                                                   |                                                              |
| Уролітіаз                                                               | Локалізований гострий біль                                                                                |                                                              |
| Радіаційний цистит                                                      | Опромінення в анамнезі                                                                                    |                                                              |
| <b>Інші</b>                                                             |                                                                                                           |                                                              |
| Психіатричні (депресія, соматизація)                                    | Супутні порушення настрою                                                                                 |                                                              |
| Неврологічні (оперізуючий герпес, защемлення нерва)                     | Відчуття жару, пекучий біль, біль, що нагадує удар електричного струму                                    | Герпетичний висип                                            |

Примітка: БМО – бімануальне обстеження.

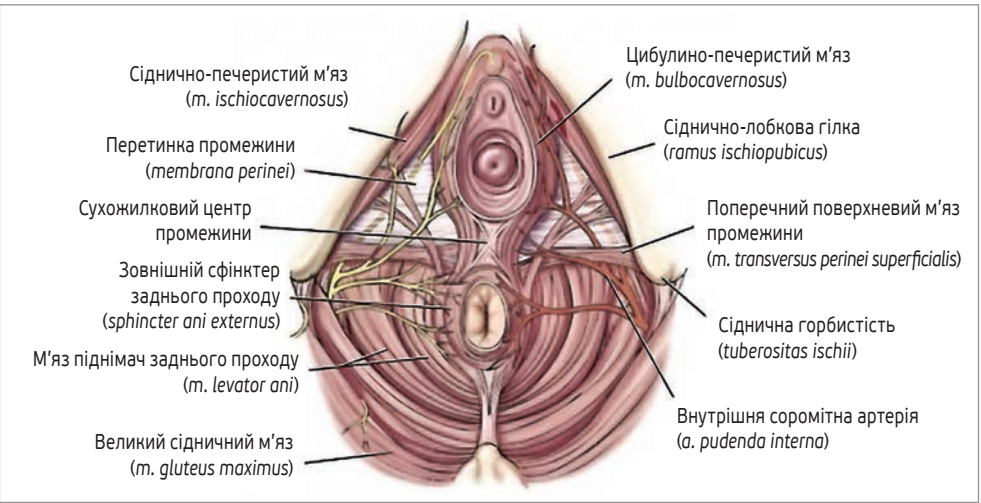


Рис. Анатомія тазового дна



| Таблиця 2. Методи терапії ХТБ на етапі первинної допомоги |                                                                                                            |                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Тип терапії                                               | Приклади чи опис                                                                                           | Коментар                                                                                                                                                         |
| Фармакотерапія                                            |                                                                                                            |                                                                                                                                                                  |
| Прості анальгетики                                        | Ацетамінофен, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)                                                   | Уникати тривалого застосування НПЗП через потенційну токсичність                                                                                                 |
| Нейропатичні засоби                                       | Амітриптилін, габапентин                                                                                   | Габапентин більш ефективний, ніж амітриптилін                                                                                                                    |
| Гормональна терапія                                       | Оральні контрацептиви, аналоги гонадотропін-рилізінг гормону (ГРГ), гестагени, даназол                     | Аналоги ГРГ ефективніше усувають біль, ніж оральні контрацептиви                                                                                                 |
| Спазмолітики                                              | Дицикломін                                                                                                 | Може посилити закрепи                                                                                                                                            |
| Нейромодулятори                                           | Ботулінічний токсин типу А                                                                                 | Ефективний при спазмах тазового дна                                                                                                                              |
| Інші                                                      | Пентосан полісульфат натрію                                                                                | Терапія першої лінії при інтерстиційному циститі                                                                                                                 |
| Фізична терапія таза                                      |                                                                                                            |                                                                                                                                                                  |
| Зміцнення                                                 | Ізольовані скорочення м'язів тазового дна                                                                  | Зменшує тазову важкість, дискомфорт                                                                                                                              |
| Релаксація                                                | Розтягування, медитація, внутрішнє й зовнішнє ручне звільнення задієвих груп м'язів                        | Поліпшує симптоми ХТБ, зумовлені перенапруженням тазових м'язів                                                                                                  |
| Біофідбек (біологічний зворотний зв'язок)                 | Поверхнева електроміографія в поєднанні зі зміцненням і релаксацією                                        | Забезпечує візуальний зворотний зв'язок контролю м'язів; корисний метод фізичної терапії, особливо при спазмі тазового дна                                       |
| Вагінальні дилататори                                     | Інструмент для розтягування, безболісного введення в піхву                                                 | Відновлюють еластичність і координацію тазового дна                                                                                                              |
| Психосоціальні втручання                                  |                                                                                                            |                                                                                                                                                                  |
| Спільна постановка цілей                                  | Визначити, що покращило симптоми для планування подальших цілей                                            | Індивідуалізований і специфічний підхід. Короткострокові цілі. Оцінка прогресу під час кожного візиту та зміна цілі за потребою                                  |
| Прогресуюче м'язове розслаблення                          | Систематичне напруження і розслаблення кожної великої групи м'язів, що прогресує від пальців ніг до голови | Встановити мету практики (кількість практик на тиждень). Можлива участь партнера. Можливе застосування інших технік релаксації – візуалізації, глибокого дихання |

гіпералгезії (Vercellini P. et al., 2009). Гайдлайни рекомендують перед призначенням опіоїдів консультиватися зі спеціалістом із лікування болю, а також детально інформувати пацієнтів про можливі ризики та небажані явища (Engeler D. et al., European Association of Urology, 2018).

Докази щодо використання нервових блокад і нейромодуляції для контролю ХТБ доволі слабкі (Engeler D. et al., European Association of Urology, 2018). Тому їх можна застосовувати лише як один із компонентів комплексного лікування за умови проведення його висококваліфікованим спеціалістом.

■ **Особливості етіотропної терапії ХТБ**  
*Ендометріоз* – найпоширеніша гінекологічна причина ХТБ, характерним проявом якого є значні коливання болю впродовж менструального циклу. Тому жінкам із циклічним ХТБ доцільно емпірично призначати гормональну терапію протягом не менше 3-6 міс до проведення діагностичної лапароскопії (Royal College of Obstetricians and Gynecologists, 2018). Доведену ефективність мають пероральні контрацептиви, аналоги гонадотропін-рилізінг гормону (ГРГ), гестагени та даназол, проте їхні профілі безпеки суттєво відрізняються. Так, в одному порівняльному дослідженні жінки, які отримували аналоги ГРГ, мали більш виражене зменшення показників болю порівняно з тими, хто приймав оральні контрацептиви, але в них спостерігалось значне зниження мінеральної щільності кісток. Такий несприятливий вплив аналогів ГРГ можна пом'якшити шляхом додавання низьких доз норетіндрону, естрогену або комбінації естрогену та прогестерону, що одночасно зменшує впливи та вагінальні симптоми (Rafque S., DeCherney A., 2017).

*Інтерстиційний цистит* супроводжує ендометріоз у 60% пацієнтів (Shin J., Howard F., 2011). За цих умов в якості початкової терапії показаний пентозана

полісульфат натрію, пероральне застосування якого при інтерстиційному циститі затверджене Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (Food and Drug Administration, FDA). Цей препарат відновлює захисний глікозаміноглікановий шар у сечовому міхурі (Nelson P. et al., 2012). Для лікування ніктурії, асоційованої з інтерстиційним циститом, рекомендований також амітриптилін.

*Міофасціальний біль*. Нещодавно проведений систематичний огляд терапії ХТБ продемонстрував ефективність нервово-м'язової блокади в пацієнтів із симптомами міофасціального болю. Встановлено значно нижчі показники болю через 6 міс після застосування ботулінічного токсину в жінок із ХТБ, спричиненим спазмом тазового дна, у порівнянні з жінками, яким вводили фізіологічний розчин (Cheong Y. et al., 2014).

*При синдромі венозного тазового застою* можна застосовувати гормональну, рентгенологічну або хірургічну терапію (Holloran-Schwartz M., 2014). В учасниць РКД із болем внаслідок тазового застою застосування медроксипрогестерону ацетату або агоніста ГРГ гозереліну значуще покращувало тазові симптоми (Soysal M. et al., 2001). Кокранівський огляд нехірургічного лікування ХТБ, викликаного синдромом тазового застою або спайками, виявив, що при застосуванні медроксипрогестерону ацетату переважно спостерігається зниження болю на 50% тривалістю до 9 міс порівняно з пацієнтками, які приймали плацебо (Cheong Y. et al., 2014). У порівняльних дослідженнях аналоги ГРГ ефективніше зменшували ХТБ, ніж гестагени.

Рентгенологічна емболізаційна терапія за ефективністю усунення ХТБ не поступається гістеректомії і навіть має перевагу, оскільки цю процедуру можна проводити в амбулаторних умовах.

*Синдром подразненої товстої кишки* – найбільш імовірний за умови поєднання ХТБ зі змінами консистенції калу або

частоти дефекації. Таким пацієнтам найчастіше призначають спазмолітики, але їхні антихолінергічні ефекти можуть посилити закрепи (Shin J., Howard F., 2011). Дієтотерапія та додавання до раціону продуктів, багатих на харчові волокна, покращують симптоми.

■ **Фізична терапія** спрямована на відновлення сили, еластичності, балансу та координації м'язів тазового дна та навколишніх попереково-тазових м'язів, що покращує функції кишечника, сечового міхура та статевих органів. Особливо показана пацієнтам із диспареунією, вагінізмом або точковою болючистію при огляді. Цей вид лікування проводить фізичний терапевт, застосовуючи спеціальні техніки тренування м'язів тазового дна.

*Навчання пацієнта*. Запорукою успіху є інформованість пацієнта перед початком фізичної терапії. Клініцист має пояснити пацієнту, що відповідь на лікування може допомогти спланувати і відкоригувати подальші фізичні втручання. Жінок треба попередити, що фізична терапія потребує обстеження таза та виконання програми домашніх тренувань. Хоча для досягнення помітного покращання потрібен час, підтримка всіх членів команди допомагає пацієнтам реалізувати індивідуальний план лікування. Зазвичай планується 8-12 сеансів із фізичним терапевтом 1 раз на тиждень. Цей вид терапії покривається тим самим страховим полісом, що й інші види фізичної терапії.

Первинний огляд включає зовнішнє та внутрішнє дослідження таза для оцінки довжини, сили та координації м'язів спини, стегна та тазового дна. Внутрішнє дослідження проводять вагінально або ректально одним пальцем у рукавичці без застосування дзеркал або гінекологічного крісла. Щоб оцінити м'язову активність та допомогти жінці досягти бажаного рухового контролю під час вправ, використовують біофідбек і поверхневу електроміографію з перианальним чи внутрішнім розміщенням електродів (Arnouk A. et al., 2017).

Вправи на зміцнення необхідні для покращання витривалості тазового дна. Це дає можливість усунути нестабільність таза, симптоми важкості та дискомфорту, пов'язані з пролапсом. Пацієнтів навчають ізольовано використовувати м'язи тазового дна. Якщо пацієнт занадто слабкий, щоб самотійно виконувати ці вправи, для забезпечення скорочення м'язів застосовується нервово-м'язова електрична стимуляція за допомогою внутрішнього електроду.

Ціллю релаксаційних вправ є зниження тону надмірно активних м'язів таза, що покращує симптоми ХТБ, сексуального болю, вульводинії та невралгій промежини. Пацієнтці повідомляють, що саме спричинює надмірний тонус тазового дна, та пропонують комплекс вправ, які зменшують тонус шляхом розтягнення, медитації та внутрішнього і зовнішнього ручного звільнення задієвих груп м'язів. Вплив на внутрішні м'язи може здійснювати фізичний терапевт у клініці або партнер пацієнтки після відповідного навчання. У деяких випадках для цього використовують вагінальні дилататори.

Для комфортного проникнення в піхву і дефекації потрібна функціональна координація тазового дна. Навчання за методом біофідбеку покращує здатність пацієнта розслабитися та відкривати тазове дно (Arnouk A. et al., 2017). Для лікування вагінізму та усунення рефлекторного спазму під час проникнення застосовують вагінальні дилататори в поєднанні з поверхневою електроміографією. Покращити координацію промежини і піхви та відновити нормальну мобільність тканин можна і за допомогою ручних технік вивільнення. Це зменшує біль, спричинений наслідками хірургічних втручань, пологів, атрофічних змін у піхві, а також скорочення м'язів внаслідок тривалого утримання чи спайок.

■ **Психосоціальні втручання**. Тазовий біль – це не лише медична, а й психосоціальна проблема. У жінок, які страждають на ХТБ, часто спостерігаються підвищені показники стресу, тривожності та депресії, а також труднощі у формуванні особистих стосунків (Faccin F. et al., 2015; Naliboff B. et al., 2015). Партнери таких жінок часто відчувають емоційні розлади, замкнутість і почуття безсилля в намаганнях налагодити нормальні взаємини (West C. et al., 2012).

Відтак, психосоціальні втручання, проведені паралельно з медичним і фізичним лікуванням, можуть допомогти зменшити біль, тривогу, депресію та покращити відчуття комфорту в стосунках із партнером (Roy-Byrne P. et al., 2009; Khatri P., Mays K., 2018). Крім визначення симптомів, пов'язаних із болем, комплексна допомога передбачає розпізнавання та лікування супутньої тривоги, депресії, стресу та конфлікту у відносинах. Список усіх цих втручань чималий (Faccin F. et al., 2015).

*Когнітивно-поведінкова терапія* (КПТ) базується на думці, що дезадаптивне пізнання може призвести до проблемної поведінки та емоційного розладу. Втручання проводить спеціаліст, наприклад терапевт, больовий психолог або психіатр. Метааналізи досліджень ефективності впливу КПТ на хронічний біль виявили тривале покращання малих і середніх симптомів, пов'язаних із болем (Hofmann S. et al., 2012). Дослідження, які застосовували КПТ у жінок із ХТБ, показали зменшення загальної тяжкості болю та болю під час статевого акту, посилення сексуального задоволення, підвищення сексуальної функції та зменшення надмірної реакції на біль (Hofmann S. et al., 2012; Masheb R. et al., 2009).

Незважаючи на те що КПТ і заходи, які базуються на усвідомленні, є результативними, позитивний ефект виникає не раніше ніж за декілька тижнів. Широке використання такої допомоги обмежене деякими чинниками, із них найбільш поширеними є відсутність мотивації пацієнтів, труднощі з фінансами, проблеми з транспортуванням і брак часу. З-поміж психосоціальних заходів, які можна ефективно інтегрувати в комплекс медичної допомоги пацієнтам із ХТБ, обрано поведінкову активацію, стратегії релаксації та догляд за участю партнера, оскільки ці методи реалізуються за порівняно короткий проміжок часу та є доволі простими.

Продовження на стор. 34.



# Хронічний тазовий біль у жінок: рекомендації лікарю первинної ланки щодо ведення пацієнток

Продовження. Початок на стор. 32.

**Поведінкова активація.** Люди, які страждають від депресії, часто демонструють прагнення до самоізоляції. Вони відмовляються брати участь у заходах, які їм раніше подобалися, зокрема в спілкуванні з родиною та друзями. Ціллю поведінкової активації є уникнення самоізоляції, оскільки здатність таких заходів ефективно зменшувати прояви депресивних симптомів доведена (Mazzucchelli T. et al., 2009; Riebe G. et al., 2012). Тому до курсу звичайної медичної допомоги можна долучити просте коротке втручання, яке передбачає такі кроки:

- Визначити заходи, які може здійснити пацієнт для зменшення симптомів депресії. Для цього треба запитати в пацієнтки: «Коли ви відчуваєте себе менш депресивною?» або «Що робить вас щасливою?».
- Попросити пацієнтку назвати людей, які її підтримували в складних життєвих ситуаціях і з ким вона хотіла й могла б спілкуватися.
- Спільно з пацієнткою скласти список можливих заходів і соціальних взаємодій для покращання її самопочуття та комфорту.
- Розробити графік участі пацієнтки в таких заходах, можливо – із винагородою

за їх виконання. Важливо, щоб пацієнти дотримувалися цього графіка, а не приймали рішення спонтанно, з огляду на настрій чи інші емоціональні чинники.

**Релаксаційні стратегії** можуть допомогти пацієнтам зменшити не лише стрес і тривогу, а й біль (Klainin-Yobas P. et al., 2015; Chen Y. et al., 2017).

**Діафрагмальне, або «черевне», дихання** – це техніка глибокого дихання, коли учасників просять вдихнути повітря через ніс до відчуття повного заповнення легень та низу живота. Ця методика посилює оксигенацію, знижує артеріальний тиск і сповільнює серцебиття. Окрім фізіологічної користі зосередження уваги на глибокому диханні допомагає сповільнити або зупинити настирливі думки та неприємні фізичні відчуття (Harvard Medical School, 2018).

**Прогресивна релаксація м'язів** передбачає систематичне напруження й розслаблення кожної великої групи м'язів для усунення фізичного та емоційного напруження шляхом зосередження уваги на відчуттях напруження та розслаблення (Bernstein D., Borkovec T., 1973).

Програми проведення, аудіо- та відеоресурси для черевного дихання та прогресивної релаксації м'язів можна знайти в інтернеті. Навчати пацієнтів техніці виконання можна під час візитів до лікаря, а також – пропонуючи ресурси для домашньої практики.

**Догляд за участю партнера.** Орієнтація на подружні пари ефективніше покращує самопочуття обох партнерів при будь-якому із зазначених втручань, ніж орієнтація виключно на психосоціальні труднощі пацієнтки (Whisman M.,

Bausom D., 2012). Якщо партнер перебуває разом із пацієнткою під час візитів до лікаря або включений у тривале психосоціальне лікування, він може брати безпосередню участь у навчанні та практиках пацієнтки. Якщо партнер не може відвідувати заняття, пацієнтка може попросити його практикувати нещодавно вивчені стратегії вдома.

■ **Постановка цілей важлива для всіх видів втручань.** Можна використовувати стратегію спільного визначення цілей (табл. 3).

За цих умов цілі щодо зменшення пов'язаних із болем труднощів і коморбідної тривоги, стресу чи депресії лікар визначає не одноосібно, а за активної участі пацієнтки (Khatrri P., Mays K., 2018). Для прикладу: якщо пацієнтка виявила, що черевне дихання сприяє зменшенню тривоги, метою пацієнтки може бути черевне дихання зі своїм партнером 3 рази на тиждень протягом 10 хв, до наступного візиту до лікаря через місяць. Спільне визначення цілі дає можливість реально оцінити результати втручання, обговорити досягнутий прогрес під час наступного візиту та, відповідно, до результатів визначити наступну ціль терапії.

Bonnema R., McNamara M., Harsh J., Hopkins E. Primary care management of chronic pelvic pain in women. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2018. Vol. 85 (3): 215-223. DOI:10.3949/ccjm.85a.16038

Переклад з англ. Ольги Королюк



ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

Науково-практична конференція  
**Актуальні питання сучасної кардіології**

**13-14 лютого, м. Київ**

МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ:  
вул. Народного ополчення, 5.

**У ПРОГРАМІ КОНФЕРЕНЦІЇ:**

- Актова промова «Інфаркт міокарда: як це було?».
- Нові рекомендації ESC (2019) із діагностики та лікування дисліпідемій і шляхи їх упровадження в Україні.
- Принципи лікування ішемічної хвороби серця з огляду на нові рекомендації.
- Засідання за результатами науково-дослідної роботи інституту за 2019 рік.
- Розвиток і перебіг серцево-судинних захворювань як наслідок стресу в умовах збройного конфлікту.
- Конкурс молодих учених (заявки приймаються до 24 січня на e-mail із поміткою «На Стражесківські читання»).

**РЕЄСТРАЦІЯ**

**13-14 лютого** з 8:30 до 15:00 (усі зареєстровані учасники отримають сертифікати затвердженого зразка).

**КОНТАКТИ**

Тел.: (044) 249-70-03, 275-66-22  
E-mail: [orgmetod2017@gmail.com](mailto:orgmetod2017@gmail.com)

Повна програма буде розміщена на сайті [www.strazhesko.org.ua](http://www.strazhesko.org.ua) та на сторінці [www.facebook.com/strazhesko](https://www.facebook.com/strazhesko).

Асоціація ревматологів України

Науково-практична конференція  
**Кістково-м'язова система та сполучна тканина у фокусі ревматології**

**19-20 березня, м. Київ**

МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ:  
готель «Русь»  
(вул. Госпітальна, 4).

**У ПРОГРАМІ КОНФЕРЕНЦІЇ:**

- Кістково-м'язова система та ревматичні хвороби.
- Нові рекомендації ACR/EULAR (2019): псоріатичний артрит, анкілозивний спондиліт, системний червоний вовчак, антифосфоліпідний синдром.
- Презентація та затвердження національних рекомендацій із лікування системного червоного вовчака.
- Запальні та дегенеративні хвороби суглобів.
- Системна склеродермія, васкуліти.
- Ревматичні маски інфекційних захворювань.
- Питання гемодіалізу та трансплантації нирок при змішаному захворюванні сполучної тканини.
- Дитяча та підліткова ревматологія.
- Інтерактивний діалог з обласними спеціалістами.
- Навчальні програми, майстер-класи, конкурс молодих учених.

**РЕЄСТРАЦІЯ**

**19-20 березня** з 8:00 до 15:00.

Попередня онлайн-реєстрація здійснюється на сайті [www.strazhesko.org.ua](http://www.strazhesko.org.ua) до 13 березня включно.

**КОНТАКТИ**

Тел.: (044) 249-70-03, 275-66-22  
E-mail: [orgmetod2017@gmail.com](mailto:orgmetod2017@gmail.com)

Повна програма буде розміщена на сайті [www.strazhesko.org.ua](http://www.strazhesko.org.ua).



Д.С. Петнегазі, к.м.н. О.Д. Петнегазі, м. Ужгород

# Українська модель реформування медицини — запорука здоров'я нації

**Для об'єктивної незаангажованої оцінки ситуації, що склалася перед початком кінцевого етапу реформування медичної галузі в Україні, варто ознайомитися з поглядами практичних лікарів. У пам'яті одного з авторів цієї публікації, лікаря-хірурга, ще не згасло відлуння минулої медицини з її плюсами та мінусами. А з метою уникнення однобічної оцінки вбачається раціональним співавторство з молодшим на два покоління фахівцем – лікарем-психіатром, який 12 років працював хірургом, закінчив курси організаторів охорони здоров'я, спортивної медицини, навчався нейролінгвістичного програмування, займався реабілітацією психосоматичних хворих, має досвід проведення інтелектуальної психокорекції і, крім того, закінчив школу помічників народних депутатів України.**

Отже, сьогодні без права на помилку потрібно знайти відповідну для наших соціально-економічних і географічних умов ефективну модель реформування системи охорони здоров'я. Наукові досягнення у сфері технологій та інформатики дають змогу значно прискорити цей процес, на який раніше потрібні були десятиліття, ба навіть століття. За словами одного древнього філософа, мудрості потрібно вчитися в сліпих, які кожний наступний свій крок прощупують тростинкою. Було би доцільно в наших реаліях застосувати цей постулат.

Орієнтація на закордонні моделі організації охорони здоров'я Україні не підходить хоча би з тієї причини, що за останнє століття наша та зарубіжна медицина розвивалися на діаметрально протилежних принципах. До того ж їхня охорона здоров'я теж потребує коригування. Колишній президент США Барак Обама підкреслював, що 30 млн американських громадян не мали матеріальної можливості забезпечити медичне страхування свого здоров'я. Тільки після численних баталій у владних верхах йому вдалося домогтися часткового покращення ситуації. З цим теж потрібно рахуватися під час реформування нашої медицини. Можна дійти висновку, що копіювання організації системи охорони здоров'я як європейських держав, так і США недоцільне.

Україна – самостійна та самодостатня перспективна держава, котра спроможна мати власну модель охорони здоров'я, на яку в майбутньому зможуть орієнтуватися й держави-сусіди. Ще в XIX столітті були проведені геодезичні дослідження, в результаті яких підтверджено, що географічний центр Європи розташований у селі Діловому, що на Закарпатті. Зважаючи на це, всі країни, що нас оточують, можна вважати периферією України. Нині за принципом відцентрового руху з багатьох питань медицини ми змушені орієнтуватися на ті держави. Сподіваємося, що через певний час ситуація кардинально зміниться. Адже ще древні римляни вважали: «Tempora mutantur et nos mutamur in illis», що в перекладі означає: «Часи змінюються, і ми змінюємося разом із ними».

Здоровий глузд підказує: попри наявний негатив у нашому минулому, потрібно пам'ятати й позитивні моменти. Тодішня система охорони здоров'я значно відрізнялася від такої західних країн, в організаційному плані медична допомога була загальнодоступною та безплатною для всіх громадян, до того ж наближеною до місця проживання. На наш погляд, не все з медицини минулого має бути відкинуто на звалище історії, дещо можна використати реформаторами в сучасному вигляді.

Найбільш наближеною до населення ланкою медичної допомоги громадянам у минулому була мережа дільничних лікарів, які займалися виключно лікувальною справою. На сучасному етапі ця служба набула статусу сімейних

лікарів, функції яких значно збільшилися. Думаємо, що сімейний лікар повинен працювати за типом головного лікаря своєї дільниці з розширеними правами. Як організатор охорони здоров'я він повинен сприяти профілактичному напрямку медицини, контролювати санітарно-епідеміологічний стан шкіл, дитячих садочків, громадських закладів харчування й торгівлі, створювати умови для регулярної вакцинації та протиінфекційних щеплень. Для підвищення ефективності й оперативності в роботі сімейному лікарю потрібно надати в окремих випадках право безпосередньої шпиталізації хворого в профільні стаціонарні відділення без проходження поліклінічного етапу.

На сьогодні сімейний лікар і його помічник, медична сестра, зобов'язані вміти користуватися комп'ютерною технікою, а також проводити лікувальну роботу на відповідному рівні. Настав час відійти від рукописного ведення амбулаторних карт, які вже віджили свій вік. На нашу думку, для збереження даних про стан здоров'я кожної людини від народження до останніх днів було би доцільно завести електронну «карту здоров'я», номер якої повинен збігатися з ідентифікаційним номером людини, що не змінюється впродовж усього життя. Відомості, занесені в «карту здоров'я», є персональною власністю громадянина й тільки той зможе ознайомитися з ними, кому власник карти дає на це дозвіл шляхом уведення пін-коду. У цій карті будуть збережені всі важливі дані щодо стану здоров'я: проведені щеплення й вакцинації, амбулаторне та стаціонарне лікування, оперативні втручання, результати спеціальних обстежень, аналізів тощо.

При переході від амбулаторних карт на пропоновану нами нову систему не буде порушено право кожного громадянина вибрати собі лікаря, котрому той довіряє своє здоров'я, а також відпаде необхідність укладати письмовий договір на лікування. Це дасть можливість уникнути нездорової конкуренції між лікарями через заробітну плату, що наразі регулюється кількістю договорів. Оплата праці сімейних лікарів має залежати від їхньої атестаційної категорії, яких на сьогодні є п'ять: без категорії, третя, друга, перша та вища. Щоби надати лікарям можливості професійного росту в прискореному режимі, термін дії кожної категорії скоротити з 5 до 3 років.

Створенню нормальних умов праці сімейних лікарів і наближенню їх до хворих сприяло би рішення місцевих органів влади виділити приміщення із засобами телефонного зв'язку, для збереження документації, приладів первинного обстеження, комп'ютера. У містах це може бути переобладнана однокімнатна квартира на першому поверсі багатоповерхових житлових будинків, а в сільській місцевості – залежно від наявних можливостей. Викладені позиції не є безальтернативними, але фактично допомогли би при реформуванні інституту сімейних лікарів.

Важливим моментом реформування медичної галузі є перегляд організації роботи швидкої та невідкладної допомоги. Прийняття певних ірраціональних заходів призвело до незадоволення населення, запізнілої шпиталізації та несвоєчасного надання спеціалізованої допомоги. Нині терміново потрібно повернутися до колишньої форми роботи служби, взявши її за основу, але з деяким осучасненням через комп'ютеризацію. Радикальні зміни залежать від створення належної інфраструктури, стану доріг, санітарного транспорту, зокрема санітарної авіації, особливо для територіально віддалених сільських районів, наявності хоча би парамедиків на місцях. Реформаторів цього напрямку очікує важка робота з організації надання своєчасної кваліфікованої медичної допомоги хворим.

На жаль, маємо констатувати, що так звана оптимізація санітарно-епідеміологічної служби з її значним скороченням призвела до небажаних результатів, а саме зростання кількості харчових отруєнь в освітніх і дитячих дошкільних закладах, торгівлі неякісними продуктами тощо. Недоліки в проведенні щеплень і вакцинації спричинили зростання частоти інфекційних захворювань. Спеціалісти-практики й науковці повинні допомогти реформаторам у прийнятті адекватних рішень щодо цих проблем.

Одним із пріоритетних питань реформування української медицини має стати перехід на обов'язкове державне медичне страхування. У зв'язку з відсутністю на цей час можливостей його повного одночасного запровадження пропонуємо триетапну систему переходу, про яку більш предметно висловлені погляди в статті «Практичні рекомендації щодо безальтернативного переходу на страхову медицину з державним забезпеченням страхування пенсіонерів та інших неспроможних громадян» (підготовлена до публікації в найближчому номері газети «Новини медицини та фармації»). Підкреслюємо, що без своєчасного й, можливо, вольового вирішення цієї проблеми стан здоров'я нації ще роками залишатиметься в незадовільному стані.

У багатогранній роботі з реформування постійна увага повинна звертатися й на повернення до профілактичного напрямку охорони здоров'я, що позитивно зарекомендував себе в минулому й залишається перспективним у майбутньому. Позиція авторів із цієї проблеми була викладена в статті під назвою «Повернення до профілактичного напрямку медицини – своєчасний захід поступового піднесення рівня народного здоров'я тепер і надалі» (Здоров'я України, № 15-16, 2019).

Очевидно, що в ході реформування виникатимуть й інші важливі медичні, організаційні, економічні питання, котрі на державному рівні потребуватимуть узгоджень. Отже, сучасний стан охорони здоров'я населення України свідчить про те, що всі спроби реформування медичної галузі за роки незалежності не сприяли зміцненню здоров'я нації. Плачевний досвід зобов'язує відповідальних керівників прийняти таку програму реформування, що була би вигідною для держави та позитивно сприйнята населенням і медичними працівниками. Слід пам'ятати, що термін дії реформ не має обмежуватися сьогоднішнім, вони мають поширюватися й на прийдешні покоління з можливістю їх коригування залежно від науково-технічного прогресу. Не таємниця, що розвалити систему охорони здоров'я минулого легше, ніж створити їй альтернативу, якою має стати придатна для наших реалій виключно українська модель медицини. Наш багатотрагедійний народ на це заслуговує.



## Оголошення для тебе!

### ЯКЩО

- ❖ ти прагнеш зробити своє життя цікавішим, змістовнішим, насиченим подіями і сповненим нової якості...
- ❖ ти радо спілкуєшся й охоче пишеш на різні теми...
- ❖ ти лікар або ж невдовзі ним станеш

### це оголошення для тебе!

«Медична газета «Здоров'я України» пропонує творчим, грамотним і відповідальним людям з медичною освітою, досвідом роботи в медичній пресі (бажано), умінням логічно мислити і послідовно викладати свої думки роботу в штаті (для киян) або позаштатно – написання статей/оглядів/інтерв'ю. Час від часу можливі відрядження.

Усіх охочих випробувати себе просимо телефонувати: +380 (67) 999 65 87 або надсилати резюме на електронну адресу: [elvira26122011@gmail.com](mailto:elvira26122011@gmail.com)

*Ми чекаємо тих, хто хоче долучитися до нашої дружньої команди, шукає цікаву роботу з можливістю професійного зростання, гнучким графіком і приємною винагородою.*



# Інновації в алергології та імунології: різдвяні читання у Львові

**5-6 грудня 2019 року в м. Львові відбулася науково-практична конференція «Інновації в алергології та імунології», котру традиційно організовують Українське товариство фахівців з імунології, алергології й імунореабілітації та Львівський національний медичний університет (ЛНМУ) ім. Данила Галицького. У ході конференції обговорювалися міжнародні стандарти діагностики та лікування алергічних захворювань, практичні рекомендації щодо вибору пацієнтів для призначення сублінгвальної (СЛІТ) і підшкірної імунотерапії, актуальні питання молекулярної алергології, сучасні препарати для алергеноспецифічної імунотерапії (АСІТ) тощо.**

Привітавши присутніх із участю у VIII Різдвяних читаннях, завідувач кафедри клінічної імунології та алергології ЛНМУ ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Валентина Володимирівна Чоп'як відповіла на запитання «Що нового в імунології та алергології для практичних лікарів?». На початку виступу доповідач віддала належне основоположникам львівської імунологічно-алергічної школи, котрі заклали підвалини вітчизняного вивчення хвороби Брутона, ангіоневротичного набряку, алергії на спермальні білки, автоімунних хвороб тощо. Серед найважливіших подій 2019 року було названо створення національного реєстру первинних імунодефіцитів і комп'ютерної програми з молекулярної імунології, а також поява в Україні стандартизованої форми прикестів, які відповідають усім вимогам Євросоюзу. Важливо, що більшого поширення набув метод ALEX, який дає змогу визначити рівень специфічних імуноглобулінів E (IgE) до 282 алергенів. Окрім того, було презентовано метод ALEX2, який буде доступний в Україні вже в січні 2020 року: завдяки йому можна визначити рівень специфічних IgE до більш ніж 295 алергенів. Що стосується лікування, то в Україні з'явилися різноманітні сублінгвальні медикаментозні імунобіологічні форми (краплі, спреї, таблетки, стандартизовані за мажорним компонентом алергену), а також екстракти, депо й алергоїди для ін'єкційного введення. Інноваціями в протиалергічній фармакотерапії та біотерапії є застосування титрувальних схем біластину, тривалий прийом цетиризину, використання моноклональних антитіл (омалізумаб, пітракінра, меполізумаб). Певні зміни також охопили й медичну освіту. Зокрема, зросла роль фахових товариств, які в майбутньому, ймовірно, стануть органом ліцензування лікарів.

Професор кафедри професійних хвороб і клінічної імунології Дніпропетровської медичної академії МОЗ України, доктор медичних наук, професор Євгенія Михайлівна Дитяковська акцентувала увагу слухачів на нових можливостях у сучасній імунотерапії алергічного риніту (АР). Перші описи АР були зроблені ще 1819 року лікарем на ім'я John Bostock. Поширеність АР у всіх країнах світу щороку зростає приблизно на 5-6%. Полінози не є легкими захворюваннями у зв'язку з наявністю полівісцеральних проявів і ризиком погіршення якості життя.

Сезонному АР властиві чітка сезонність і низка перекресних алергій (на препарати, виготовлені на основі трав та їхніх суцвіть; на певні харчові продукти, зокрема мед, горіхи, насіння, халву, соняшникову та кукурудзяну олію, кавуни, дині, гірчицю, майонез). Своєю чергою, характеристиками цілорічного АР є алергія до побутових, епідермальних або грибкових алергенів; ремісії поза перебуванням удома; деяка сезонність захворювання (серпень – жовтень), пов'язана з розмноженням кліщів; сполучення алергії до домашнього пилу з алергією до пера (у 30% хворих); загострення в зимовий період (у зв'язку зі збільшенням насичення повітря пилом); часте поєднання АР із бронхіальною астмою (БА); харчова алергія (ХА) на крабів, креветки, раків. В основі всіх АР лежать запалення та дегрануляція опасистих клітин. Проведення тесту ALEX дає можливість створити для кожного пацієнта індивідуальні рекомендації, з гігієни, харчування та лікування, дотримання котрих значно покращують клінічний стан і запобігають розвитку ускладнень.

Доповідач представила також результати власного дослідження, присвяченого вивченню ефективності алергоїдів для проведення АСІТ у пацієнтів з АР. У дослідженні взяли участь 52 хворих віком 38,8±1,1 року,

в яких визначалися мажорні та мінорні білки за допомогою тесту ALEX із подальшим призначенням відповідних алергоїдів. На початку АСІТ вираженість симптомів у всіх хворих була максимальна (3 бали), але вже наступного сезону полінації рослин знизилася в 96% учасників. Іще через рік спостереження в 15% хворих симптоми зникли повністю, а середня бальна оцінка зменшилася до 0,94±0,07 бала.

Авторами було зроблено такі висновки:

- за допомогою діагностичного методу ALEX із високою точністю визначався причинний алерген;
- метод ALEX дає можливість точно скласти дієту пацієнта з урахуванням перехресних властивостей алергенів;
- АСІТ алергоїдами дає змогу значно зменшити клінічну симптоматику вже в першому сезоні запллювання після початку лікування;
- побічних ефектів АСІТ у дослідженні не спостерігалось.

Доповідь завідувача кафедри педіатрії № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктора медичних наук, професора Олени Миколаївни Охотнікової стосувалася результатів власного дослідження, присвяченого вивченню ефективності сублінгвальної АСІТ у дітей. На людину щодня впливають різноманітні полланти, ксенобіотики та токсини, в тому числі пилок рослин, домашній пил, харчові алергени, тютюновий дим, а також 500 видів вірусів, 1000 видів бактерій і рикетсій, 500 видів мікрогрибків і 200 видів гельмінтів.

Показання до СЛІТ включають недостатній контроль симптомів при проведенні терапії, наявність системних реакцій на підшкірну АСІТ, неприхильність до терапії чи відмову від ін'єкцій. СЛІТ може бути запропонована як рання терапія при виборі стратегії лікування респіраторної алергії в дітей. Перевагу при проведенні СЛІТ доцільно віддавати спреям, оскільки їх характеристиками є велика площа контакту слизової оболонки поверхні рота з антигенами, більше поглинання антигеннопрезентувальними клітинами, висока концентрація алергену без розведення слиною, ефективніший контроль лікування, високий комплаєнс і прихильність до лікування за рахунок ананасового смаку (особливо важливо в маленьких дітей). Умови застосування СЛІТ передбачають мінімізацію контакту харчових продуктів із зоною розпилення спрея (максимальне часове розмелування розпилення та їди) й відсутність чистки зубів і полоскань рота впродовж щонайменше 30 хв до та після застосування препарату.

Наприкінці виступу професор О.М. Охотнікова нагадала, що одною з найважливіших цілей лікування алергічних хвороб є розрив патофізіологічного зв'язку між АР і БА.

Професор кафедри фтизіатрії та пульмонології НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук Сергій Вікторович Зайков охарактеризував імункорекцію при захворюваннях органів дихання з використанням трансфер-факторів (ТФ). Застосування ТФ є перспективним напрямом сучасної алергології. Вони являють собою своєрідний банк даних, який допомагає клітинам імунної системи ідентифікувати віруси та бактерії, що потрапили в організм, і формувати захист проти них. ТФ успішно використовують для лікування вірусних, паразитарних і грибкових інфекцій, імунодефіцитів, новоутворень, алергій, автоімунних хвороб. Окрім того, є дані, що ТФ можуть бути застосовані з профілактичною метою, «повідомляючи» імунну систему про загрозу ще до інфікування.



Власні ТФ утворюються в ході боротьби імунної системи з внутрішньоклітинними патогенами та виконують роль зв'язку між різними складовими імунітету. Отримані з крові людини ТФ можуть використовуватися для імунотерапії, переносячи опосередкований клітинами імунітет від імунізованого донора до імунодефіцитного реципієнта.

Отже, використання імуномодуляторів при респіраторних інфекціях і, можливо, алергічних захворюваннях заслуговує на увагу медичної спільноти. Перспективним є застосування ТФ із доведеною ефективністю та безпечністю. Різноманіття сприятливих клінічних та імунобіологічних ефектів і відсутність серйозних протипоказань до застосування ТФ дають змогу широко використовувати їх у практичній діяльності.

Імунологічні аспекти сучасної фототерапії були представлені у виступі завідувача кафедри клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктора медичних наук, професора Андрія Ігоровича Курченка. Історія фотоімунології розпочалася близько 40 років тому з відкриття зв'язку між ультрафіолетовим (УФ) випромінюванням та імуносупресією при експериментальному канцерогенезі. Сонячне світло чинить низку впливів на організм людини: як сприятливих (зменшення тяжкості запальних уражень шкіри, пригнічення активності деяких автоімунних хвороб і БА), так і несприятливих (збільшення частоти раку шкіри, розлади, пов'язані з фоточутливістю, зниження стійкості до деяких інфекційних хвороб і зменшення імунної відповіді на певні вакцини).

Ураження шкіри УФ-променями типу В зумовлює підвищену активацію продукції запальних цитокінів (фактора некрозу пухлини, інтерлейкіну-6), зростання вмісту цис-уроканової кислоти, простагландинів та активних форм кисню. Високі дози широкоспектрового УФ-опромінення спричиняють утворення димерів циклобутан-піримідину та фотопродуктів у ДНК, що призводить до мутацій і розвитку пухлин. Типовим шляхом позбавлення мутованих клітин є апоптоз, однак частина ураженого клітинного матеріалу гине через некроптоз (різновид некрозу) та піроптоз.

Сучасні методи фототерапії включають PUVA-терапію (застосування псоралену та довгохвильових УФ-променів типу А), ексимер-лазер, вузькосмугову терапію УФ-променями типу В. Ці методи запускають у шкірі низку імунологічних процесів, серед яких апоптоз Т-лімфоцитів і зменшення їх активності, секреція факторів росту меланоцитів, збільшення секреції й активності матриксних металопротеїназ. Найефективніший імуносупресорний спектр УФ-опромінення перебуває в середньохвильовому діапазоні УФ-променів типу В із довжиною хвилі 290-320 нм. УФ-опромінення у вищих дозах чинить вплив на системний імунітет через синтез інтерлейкінів-10 та -33, фактора некрозу пухлини.

Асистент кафедри клінічної імунології та алергології ЛНМУ ім. Данила Галицького, кандидат медичних наук Світлана Олександрівна Зубченко присвятила доповідь молекулярній діагностиці алергії в практиці лікаря-алерголога та власному дослідженню в цій галузі. За допомогою методу ALEX автори проаналізували особливості молекулярного профілю пацієнтів із сенсibilізацією до респіраторних алергенів у Львівській області й інших регіонах України, порівнявши отримані дані. У дослідженні взяли участь 163 особи зі Львівської області та 100 осіб з інших областей західного регіону (Тернопільська, Волинська, Івано-Франківська).





У західному регіоні України найпоширенішими алергенами є злакові трави (65,1% – у Львівській області та 73,1% – в інших західних областях), кліщі домашнього пилу (42,7 та 50% відповідно), весняні дерева (33,6 та 36,2%). Здебільшого вірогідної різниці в профілі сенсibilізації між пацієнтами Львівщини й інших західних областей виявлено не було. Найчастіше алергопатологія асоціювалася з такими рослинами, як вільха (28,1 та 25,6%) і подорожник (12,4 та 10,8%). Порівняно зі всеукраїнськими даними, в західному регіоні поширенішими алергенами виступали злакові трави та кліщі домашнього пилу. Також на заході України достовірно частіше траплялися компоненти Phl p 1, Lol p 1, Der p 1, рідше – Amb a 1, Amb a 4, Bet v 1, Fel d 1. Алергенними «лідерами» по Україні в цілому виявилися коти й амброзія, а в західному регіоні – злакові трави.

Підкресливши точність і діагностичну цінність методу ALEX, доповідач зауважила, що на літо 2020 року планується вихід повністю автоматизованого приладу Allergy Image Explorer Automat MadX, який дасть змогу аналізувати 50 чипів одночасно. Також було представлено метод ALEX2, який стане доступний уже в січні 2020 року, та деякі нові молекули, до котрих можна буде визначити рівень специфічних IgE, що мають важливе клінічне значення.

Вимірювання фракції оксиду азоту (FeNO) в повітрі, що видихається, при веденні хворих із різною імунopatологією органів дихання описала **завідувач кафедри професійних хвороб і клінічної імунології Дніпропетровської медичної академії МОЗ України, доктор медичних наук, професор Катерина Юрїївна Гашинова**. NO є відомим забруднювачем повітря, що міститься у вихлопних газах автомобілів, промислових поллютантах, сигаретному димі. У 1998 році колектив науковців (Роберт Ферчготт, Луїс Ігнаро, Ферід Мурад) отримав Нобелівську премію за відкриття ролі NO як сигнальної молекули в регуляції серцево-судинної системи. Ця сполука виконує низку фізіологічних і патофізіологічних функцій. Серед фізіологічних – роль у вазо- та бронходилатації, нейротрансмітерна й антиагрегантна дія, а серед патофізіологічних – медіація запалення, бактерицидний і цитотоксичний ефекти, участь у гіперреактивності дихальних шляхів.

FeNO – фракція оксиду азоту у видихуваному повітрі – є маркером Th2-зумовленого (алергічного) запалення дихальних шляхів. Відповідно до сучасних поглядів на патогенез БА, ключовими діагностичними моментами є виявлення обструкції (спірографія) та запалення (підрахунок еозинофілів харкотиння та крові, визначення FeNO). Урахування FeNO при веденні хворих на БА рекомендовано низкою провідних фахових товариств: Американським торакальним товариством (2011), Американською академією алергії, астми й імунології (2012), Американським коледжем алергії, астми й імунології (2012), Британським торакальним товариством (2016), Агенцією досліджень та якості в галузі охорони здоров'я (2017), Національним інститутом здоров'я та покращення медичної допомоги Великої Британії (2017), Глобальною ініціативою з астми (2018).

Визначення FeNO також доцільне при хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ) для оцінки відповіді на інгаляційні глюкокортикоїди та діагностики синдрому перехресту БА – ХОЗЛ.

Призначення для визначення FeNO аналізатор NIOX зареєстрований у 40 краях і використовується в наукових дослідженнях, рандомізованих клінічних випробуваннях і рутинній практиці лікарів-клініцистів.

**Доповідь кандидата медичних наук Галини Володимирівни Єрьоменко (кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства Харківського національного медичного університету)** мала назву «Вирішення проблеми діагностики та лікування у хворих на БА в поєднанні з АР». АР і БА – захворювання запального генезу, прояви яких у більшості випадків зумовлені недостатнім контролем. Ці патологічні стани призводять до суттєвого погіршення якості життя пацієнтів і є значним соціально-економічним тягарем. Відповідно до міжнародних рекомендацій, основним завданням лікування алергічних захворювань дихальних шляхів є контроль перебігу. Для розірвання взаємообтяжувального ланцюга впливу АР і БА необхідно своєчасно діагностувати ці хвороби та проводити повноцінну терапію. Остання має включати навчання пацієнтів, елімінаційні заходи, застосування H<sub>1</sub>-антигістамінних препаратів (системних і топічних), антилейкотрієнових засобів, АСІТ, інтраназальних глюкокортикоїдів тощо. Метою власного дослідження доповідач був аналіз особливостей пилкової сезонної та цілорічної алергії й ефективності лікування хворих на АР і БА. Проведені діагностичні обстеження включали багатокомпонентну діагностику ALEX, визначення функції зовнішнього дихання, бронхоскопію, оцінку якості життя, визначення ефективності АСІТ за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), опитування стосовно контролю БА (Asthma Control Test, ACT). Аналіз отриманих при бронхоскопії біоптатів виявив ознаки посиленої продукції бронхіального секрету (збільшення об'ємної щільності келихоподібних клітин та обсягу бронхіальних залоз у підслизовому шарі стінки бронхів), збільшення висоти епітелію бронхів із переважанням серозного секрету.

АСІТ виявилася високоефективним методом лікування, оскільки в пацієнтів із БА й АР на початку терапії середня бальна оцінка вираженості клініки за ВАШ становила 5,42, через 1 рік лікування – 5,1, а через 2 роки – 2,41. Схожа динаміка спостерігалася й у підгрупі хворих на АР: 5,02; 4,08; 2,12 бала відповідно.

Вивчення поширеності різних алергенів за допомогою тесту ALEX виявило, що переважними причинами алергічних захворювань у Харківській області виступали амброзія полинолиста (nAmb a 1) та полин звичайний (nArt v 3, n Art v 1).

Автори дослідження дійшли висновку, що молекулярна діагностика ALEX дає змогу одночасно оцінити рівень сенсibilізації, врахувати молекули, що перехресно реагують, з'ясувати можливі ризики системних реакцій та оптимізувати АСІТ. Використання АСІТ зі спеціалізованими медичними алергенами при АР та/або БА в пацієнтів різного віку є ефективним і безпечним, дає можливість швидко взяти під контроль клінічний стан пацієнтів і покращити якість їхнього життя. Контроль АР дає змогу полегшити прояви та модифікувати перебіг БА, знизити застосування інгаляційних кортикостероїдів, зменшити алергічне запалення дихальних шляхів. Для надання профілактичних рекомендацій важливим є врахування регіональних особливостей алергічних захворювань. Упровадження в практику сімейних лікарів оптимізованих опитувальників із контролю АР і БА (Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test, CARAT; Rhinitis Asthma Patient Perspective, RAPP) допомагає своєчасно скеровувати пацієнта на консультацію до алерголога.

**Завідувач кафедри терапії, інфекційних хвороб і дерматовенерології післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Олена Юрїївна Губська** докладно зупинилася на питанні

основних видів харчового несприйняття в практиці лікаря-алерголога. ХА поширена серед населення всіх вікових груп, однак харчова непереносимість (ХН) трапляється у 20 разів частіше. За визначенням, ХН – це небажана реакція на продукти харчування, не пов'язана з активацією імунної системи та виробленням IgE. Виникнення ХН зумовлено метаболічними, фармакологічними, токсичними й іншими механізмами, в тому числі дефіцитом ферментів і порушеннями всмоктування. З алергією на їжу асоційована низка клінічних проявів із боку різних систем та органів. Для ХН характерні метеоризм, флатуленція, біль у животі, диспепсія, надлишкова маса тіла, головні болі; для ХА – шкірний висип, свербіж, оніміння та набряк слизових оболонок, задишка, біль у грудях, гіпотензія, розлади ковтання та дихання. Спільними симптомами ХН і ХА виступають нудота, біль у шлунку, діарея, закріп, блювання, здуття живота. Причини псевдоалергії можуть бути ліки та харчові добавки, поллютанти, косметичні засоби та побутова хімія. При псевдоалергічній реакції, на відміну від істинної алергії, має значення кількість спожитої їжі, що викликала реакцію: що її більше, то більш виражені клінічні симптоми.

Найчастіше псевдоалергічні реакції розвиваються при вживанні продуктів, багатих на гістамін, тирамін, гістамінолібератори; риби з великим вмістом червоного м'яса, що містить значну кількість гістидину; харчових добавок із потужною хімічною та біологічною активністю. До харчових добавок належать барвники, ароматизатори, антиоксиданти, емульгатори, ферменти, загусники, бактериостатичні речовини, консерванти.

Певні підвиди ХН пов'язані з ферментопатіями, зокрема нестачею дисахаридаз (лактаза, трегалаза, сахараза, мальтаза). У таких випадках необхідно дотримуватися дієти з обмеженням ферментовних оліго-, ди- та моносахаридів, поліолів. Класичним прикладом ХН є целиакія, що передбачає ураження тонкого кишечника при абсолютній непереносимості злаків.

Професор О.Ю. Губська підсумувала, що з непереносимістю продуктів харчування пов'язаний цілий спектр патологічних станів, однак за кількістю ХА переважає над ХН. У лікуванні таких хворих необхідна командна робота лікарів-алергологів і гастроентерологів.

Підходи до імунотерапії реактивного артрит (ReA) охарактеризувала **Марта Павлівна Ломіковська (кафедра клінічної імунології та алергології ЛНМУ ім. Данила Галицького)**. Ураження суглобів поширені серед пацієнтів різних вікових груп, у тому числі осіб працездатного віку. Діагностика ревматологічних хвороб часто є складною, а лікування – недостатньо ефективним. Етіологічними чинниками ReA найчастіше виступають урогенітальні патогени (переважно *Chlamydia trachomatis*), кишкові патогени, віруси (передусім вірус Епштейна – Барр). Діагностичні критерії ReA включають типове ураження суглобів (асиметричне, периферичне, олігоартикулярне, переважно колін і гомілковостопних суглобів); типовий анамнез клінічних проявів інфекції вхідних воріт; пряме виявлення збудника у вхідних воротах інфекції; виявлення специфічних антитіл до збудника; наявність HLA-B27-антигена; виявлення субстрату збудника за допомогою полімеразної ланцюгової реакції.

Лікування ReA передбачає етіотропну терапію виявлених інфекцій, застосування нестероїдних протизапальних препаратів, глюкокортикоїдів (переважно топічних), базисних препаратів (у разі хронізації артриту), засобів системної ензимотерапії.

Продовження на стор. 38.



## Інновації в алергології та імунології: різдвяні читання у Львові

Продовження. Початок на стор. 36.

Доцент кафедри педіатрії № 1 НМАПО ім. П.Л. Шупика, кандидат медичних наук Олена Вікторівна Шарікадзе представила аудиторії міжнародний досвід сучасних підходів до сублінгвальної імунотерапії в дітей. Історія шкірних прик-тестів (ШПТ) розпочалася 1865 року, коли англійський лікар-гомеопат Чарльз Блеклі ланцетом зробив надріз шкіри пацієнта та вніс пилок. Далі методика тривало модифікувалася й удосконалювалася, й у наш час прик-тести є одним із найважливіших алергологічних обстежень.

ШПТ дають змогу виявляти опосередковану IgE алергію в пацієнтів із ринокон'юнктивітом, БА, кропив'янкою, анафілаксією, atopічним дерматитом, ХА, медикаментозною алергією. ШПТ підтверджує наявність сенсibilізації та може допомогти у встановленні діагнозу. Показання до ШПТ включають риніт, ринокон'юнктивіт, риносинусит (РС), алергічний кон'юнктивіт; БА; atopічний дерматит; реакції на харчові алергени у вигляді анафілаксії, гострої кропив'янки, гострої екземи; підозру на алергію на латекс; хронічну кропив'янку з підозрою на зовнішній алерген; рідкісні алергопатології (алергічний бронхопальмонарний аспергільоз, еозинофільний гастрит, еозинофільний гастродуоденіт). І навпаки, ШПТ не показані при неспецифічних шкірних висипах без atopічних характеристик; хронічний кропив'янку за відсутності даних про IgE-залежні реакції; порушення харчової толерантності на тлі синдрому подразненого кишечника й інших хвороб травної системи; синдромі хронічної втоми; мігрень / психічних розладів; реакції на респіраторні подразники; для оцінки ефективності АСІТ. ШПТ не використовується для визначення реакцій на субстанції з низькою молекулярною масою.

Абсолютними протипоказаннями до проведення ШПТ є дифузні ураження шкіри, уртикарний дермографізм, поганий комплаєнс, гострі фази супутніх захворювань, ВІЛ-інфекція, період гострої алергічної реакції, неможливість відмінити препарати, котрі викривляють результат шкірних

проб. Відносні показання включають вік до 2 років, ризик розвитку анафілактичної реакції, вагітність, прийом певних ліків (антигістамінні, трициклічні антидепресанти, топічні глюкокортикоїди, β-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту).

Загальними рекомендаціями для проведення ШПТ є використання стандартизованих екстрактів, наявність позитивного та негативного контролю, проведення лише на здоровій шкірі, перевірка на дермографізм, перевірка результату через 15 хв, вимірювання середнього діаметра папули.

**Асистент кафедри оториноларингології ЛНМУ ім. Данила Галицького, кандидат медичних наук Володимир Юрійович Гаєвський** описав можливості іригаційної терапії в профілактиці ускладнень у хірургічній практиці ЛОР-лікаря. Комплексний ефективний захист дихальних шляхів здійснюється за допомогою природних механізмів (аеродинамічна фільтрація, мукоциліарна транспортна система, кашель) і факторів неспецифічного та специфічного протиінфекційного захисту, функціонування котрих забезпечує очисну дренажну функцію дихальних шляхів і відновлення порушених структур і функцій дихальної системи.

Показання до функціональних ендоскопічних ЛОР-хірургічних втручань включають неефективне консервативне лікування хронічних ринітів і РС, гайморитів, фронтитів, етмоїдитів, кіст синусів; вроджене та набуте викривлення носової перегородки; відновлення прохідності природних отворів носових синусів; видалення сторонніх предметів. Для покращення результатів оперативного втручання застосовують промивання носа та приносівих пазух сольовими розчинами.

Об'ємне промивання порожнини носа має низку переваг. Так, іригація під контролем позитивного тиску дає змогу підтримувати однаковий тиск протягом усієї процедури. Великий обсяг сольового розчину, що застосовується

під тиском, є ефективнішим, аніж невеликі об'єми рідини. Іригація в зручному положенні, коли голова перебуває рівно по центру тіла та дивиться прямо, є безпечнішою, оскільки мінімізується ризик потрапляння сольового розчину в середнє вухо.

Тему іригаційної терапії продовжила доцент кафедри дитячих хвороб післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету, кандидат медичних наук Тамара Григорівна Березна, акцентувавши на доказовій медицині та персоніфікованому підході. На різноманітні форми РС страждає до 15% населення світу, в тому числі 4% – на хронічний РС із поліпами. Більшість РС мають вірусну етіологію, оскільки в дорослих спостерігається 2-5 випадків застудних захворювань на рік, а в дітей шкільного віку – 7-10. Лише 0,5-2% вірусних РС ускладнюється бактеріальною інфекцією, проте, безумовно, саме вірусне інфікування є першою фазою хвороби, котра прокладає шлях бактеріям.

Найважливішим механізмом фізіологічного очищення дихальних шляхів є мукоциліарний транспорт. Кожна клітина респіраторного епітелію має близько 200 війок, які роблять до 260 коливальних рухів за 1 хв. Вірусний РС призводить до втрати війок і війчастих клітин уже за тиждень після зараження. Через 3 тиж ці параметри майже повертаються до норми, однак як ознака дегенерації часто спостерігаються незрілі короткі війки, наслідком чого є порушення мукоциліарного транспорту.

Промивання носової порожнини дає змогу видалити вірусні частинки, алергени та зайвий слиз, що робить цей метод важливим компонентом терапії РС. При промиванні носа в дітей раннього віку слід урахувати їхні анатомічні особливості (коротка та широка слухова труба в дітей до 5 років). У цього контингенту використання балонованих форм сольових розчинів (спрей), груш і шприців може спричинити потрапляння вмісту в слухову трубу з розвитком так званого промивного середнього отиту. Правильне промивання носа сучасними сольовими розчинами запобігає алергії, сприяє видаленню бактерій і вірусів, зволожує слиз і покращує його відтік, усуває сухість слизових оболонок.

Підготувала **Лариса Стрільчук**



Міністерство охорони здоров'я України  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
Українське товариство фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації  
ГО «АРМЕД»

### НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ



м. Дніпро

21-22 квітня 2020 року

#### МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ:

культурно-діловий центр «Менора» (вул. Шолом-Алейхема, 4/26).

#### ОСНОВНІ НАПРЯМИ

- Алергічні хвороби: діагностика та лікування в дітей і дорослих
- Молекулярна алергодіагностика
- Алергенспецифічна імунотерапія
- Загальні питання порушення функції імунної системи в дітей і дорослих
- Аутоімунна патологія в дітей і дорослих: діагностика та лікування
- Актуальні питання вакцинопрофілактики
- Первинні та вторинні імунodefіцити
- Імунomodulatory та імунотропна терапія в дітей і дорослих
- Первинні та вторинні імунodefіцити
- Раціональна фармакотерапія імун- й алергопатології в дітей і дорослих
- Про- та пребіотична терапія
- Антибактеріальна терапія

#### ОРГКОМІТЕТ

Тел.: +380 (96) 707-11-79; +380 (50) 571-73-22

E-mail: [conferenceoccup@gmail.com](mailto:conferenceoccup@gmail.com); [dneprallergy@i.ua](mailto:dneprallergy@i.ua)

[https://armed.org.ua/allergo\\_anons\\_2020\\_ukr](https://armed.org.ua/allergo_anons_2020_ukr)

Міністерство охорони здоров'я України  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
ГО «АРМЕД»



#### МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ:

культурно-діловий центр «Менора»  
(вул. Шолом-Алейхема, 4/26).

#### ОСНОВНІ НАПРЯМИ:

- Сучасні питання діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів залежно від клінічних проявів, гендерних і вікових особливостей
- Актуальні проблеми сучасної ревматології
- Клінічна нефрологія
- Обрані питання серцево-судинних захворювань і васкулярної патології
- Пульмонологія та її алергологічні аспекти
- Діагностика та лікування гастроентерологічної патології

#### ОРГКОМІТЕТ

Професор Курята О.В.

Тел.: +380 (56) 756-95-29

Факс: +380 (56) 713-53-34

E-mail: [gt1@dsma.dp.ua](mailto:gt1@dsma.dp.ua)

<https://armed.org.ua/terapiya2020/>



M. Castells, D. A. Khan, E.J. Phillips, США

# Аллергия на пенициллин

В 1928 г. сэр Александр Флеминг обнаружил, что активный компонент плесневого гриба пенициллина обладает способностью убивать бактерии в чашке Петри. Он назвал это вещество пенициллином. В 1945 г. А. Флемингу, Х.У. Флори и Э.Б. Чейну была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине «За открытие пенициллина и его лечебный эффект при различной инфекционной патологии».

С начала 1950-х гг. пенициллин спас миллионы жизней, включая детей, беременных, больных сепсисом, менингитом, эндокардитом и другими жизнеугрожающими инфекционными заболеваниями. Пенициллин G остается единственным рекомендуемым методом профилактики трансмиссивной передачи сифилиса от матери к ребенку.

Первый случай анафилаксии, связанный с пенициллином, зарегистрирован в 1945 г.; в докладе Всемирной организации здравоохранения (1968) указано, что уровень смертности от анафилаксии составил 0,002%. Данные, свидетельствующие о возрастании частоты аллергических реакций на протяжении последних 60 лет, отсутствуют, однако имеются убедительные доказательства снижения сенсibilизации к пенициллину с течением времени. Анафилаксия, вызванная воздействием пенициллина, развивается при оральном, подкожном и внутривенном введении препарата. По данным национального

американского исследования (1957), в котором приняли участие 827 больниц, в течение первых 10 лет клинического применения пенициллина зафиксировано 1000 пенициллин-ассоциированных смертей. Обзор клинических случаев (n=151), описывающих пенициллин-ассоциированные летальные исходы, отчеты о которых были опубликованы в медицинской литературе на протяжении 1951-1965 гг., продемонстрировал отсутствие гендерных отличий; возраст >50% погибших составил 25-65 лет, 44% имели инфекционные заболевания дыхательных путей, 28% – ранее диагностированную аллергию или бронхиальную астму, 69% ранее принимали пенициллин, у 36% их них развивались аллергические реакции на другие лекарственные средства. Средний интервал между приемом пенициллина и появлением симптомов составлял менее 15 мин в 85% случаях, большинство пациентов умерли в течение 1 ч после приема препарата.

## Современная эпидемиология и географическая релевантность

Согласно медицинской документации, пенициллин является наиболее распространенным препаратом, вызывающим лекарственную аллергию; распространенность аллергии на пенициллин (АП) варьирует в пределах 6-25% в зависимости от географического региона и популяции больных. Доброкачественные кожные реакции, такие как крапивница и отсроченная макулопапулезная экзантема, являются самыми частыми. В 2007 г. в США зафиксировано 1,4% новых случаев АП у женщин и 1,1% у мужчин, согласно данным исследования, в котором анализировались данные электронных медицинских карт пациентов, получавших медицинскую помощь в больнице Kaiser Permanente (n=411 534). В исследовании (1966) встречаемость аллергических реакций составила 7,8%, при этом 22% подтвержденных случаев сопровождалась положительными результатами кожных тестов; однако результаты одного одноцентрового американского исследования зафиксировали снижение доли положительных результатов кожных тестов на пенициллин с 15% в 1995 г. до 3% в 2007 г. и до 0,8% в 2013 г.

Пенициллины являются самой распространенной причиной лекарственно-индуцированных фатальных и нефатальных случаев анафилаксии в США и Великобритании. Минимальный уровень анафилаксии отмечен при применении пероральных пенициллинов; согласно одному сообщению из Великобритании, зафиксирован всего 1 случай фатальной анафилаксии при приеме перорального амоксициллина в течение 35 лет при назначении 100 млн курсов терапии этим препаратом. Аминопенициллины относятся к группе препаратов максимального риска, они вызывают появление отсроченной доброкачественной экзантемы, которая, как правило, развивается при острой вирусной инфекции Эпштейна-Барр. Аминопенициллины считаются наиболее частой причиной острого генерализованного экзантематозного пустулеза (ОГЭП). Пенициллины ассоциированы с другими тяжелыми кожными реакциями, такими как медикаментозно-индуцированная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (МИРЭСР), синдромом Стивенса-Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом (ССТ-ТЭН).

## Пенициллин и β-лактамы

В отличие от других β-лактамов пенициллины имеют тиазolidиновое кольцо, а в отличие от цефалоспоринов и карбапенемов они лишены R2 или других дополнительных боковых цепей (рис. 1А). Боковые цепи пенициллинов и цефалоспоринов I поколения менее сложны, чем боковые цепи цефалоспоринов последних поколений; в первоначальных исследованиях зафиксировано >5% перекрестных реакций между пенициллинами и цефалоспоридами. Вероятным объяснением данного факта является контаминация ранних препаратов цефалоспоринов пенициллинами. В настоящее время не более 2% пациентов с положительными результатами кожных проб с многочисленными внутрикожными реагентами имеют аллергическую реакцию на цефалоспорины, за исключением лиц с аллергией на аминокпенициллины, но не на бензилпенициллин, пенициллин VK, другие пенициллины. Такая селективная аллергия на аминокпенициллины нечасто регистрируется в США, но, вероятно, имеет место в 1/3 случаев АП в Южной Европе, где 25-25% больных с селективной аллергией на аминокпенициллин имеют перекрестную аллергию на аминоцефалоспорины. У 99% пациентов с отягощенным анамнезом в отношении АП кожные тесты и провокационная проба с карбапенемом ассоциируются с сопоставимым профилем побочных эффектов. По всей видимости, отсутствуют иммунологические или клинические перекрестные реакции между пенициллинами и монобактамом азтреонамом; однако зафиксированы реакции при приеме азтреонама у больных с аллергией на цефтазидим, что, вероятно, обусловлено наличием общей боковой цепи R1.

## Механизмы аллергии на пенициллин

Пенициллины представляют собой небольшие молекулы; установлено, что они ковалентно связываются с белками в плазме крови, образуя комплексы гаптена с носителем (рис. 1Б). β-Лактамное кольцо связывается с остатками лизина в сывороточных белках, а при соединении с матриксом полилизина образуется главный антигенный детерминант – пенициллоил полилизин (рис. 1Б). Гаптенизация из ковалентной связи с карбоксилем и тиоловыми группами приводит к созданию нескольких малых детерминантов (рис. 1Б). Гаптен-прогаптенная модель объясняет немедленную, или антитело-опосредованную, гиперчувствительность к пенициллину (реакции Гелла-Кумбса I, II и III типа; рис. 2). В IgE-опосредованных реакциях дендритные клетки связываются и поглощают пенициллин-связанные белки для презентации наивным CD4+ Т-клеткам (Т-клетки хелперы типа 0). В присутствии интерлейкина (ИЛ) 4 наивные Т-клетки превращаются в пенициллин-специфические Т-хелперы 2 типа

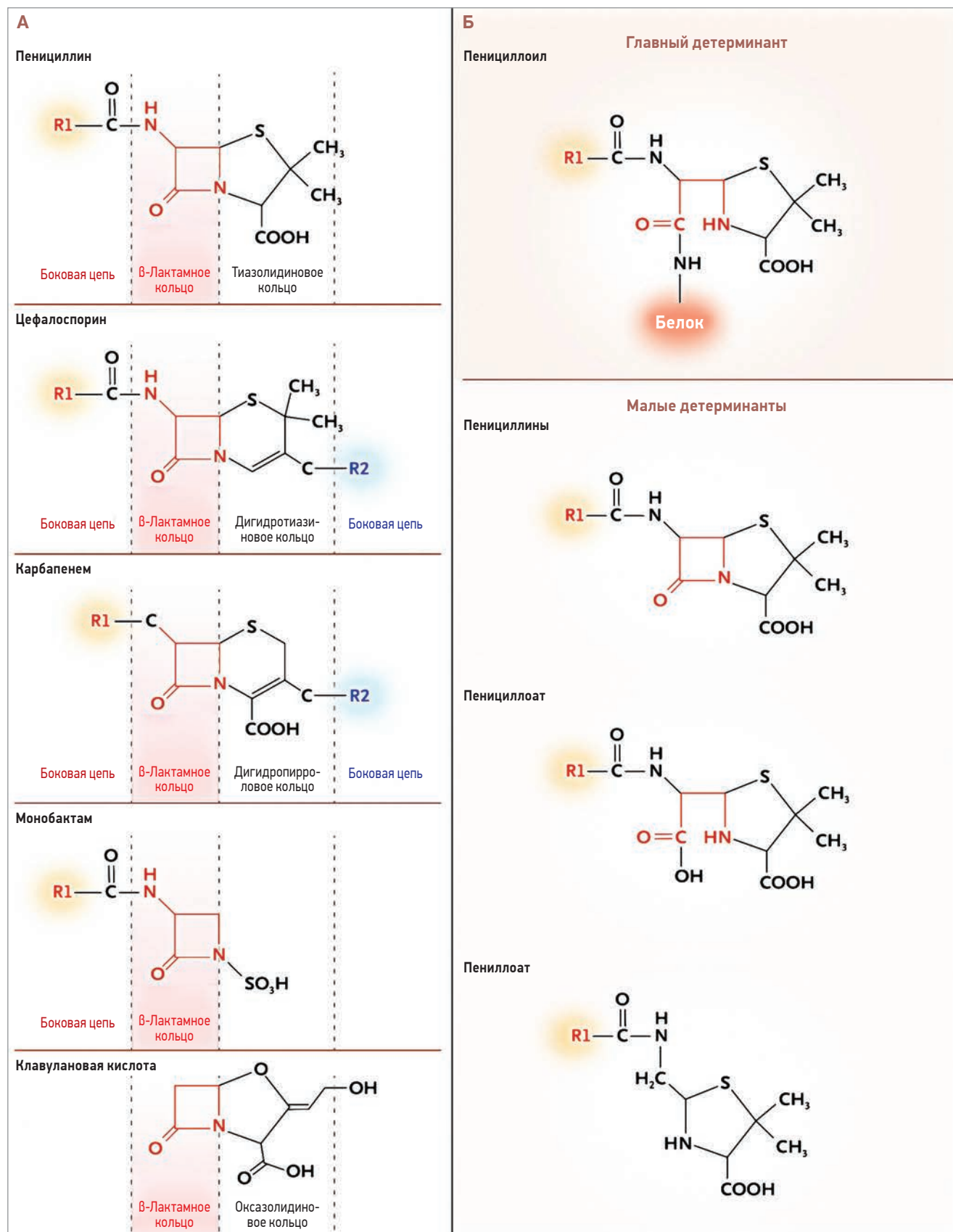


Рис. 1. Структура пенициллина и β-лактамов, главного и малых детерминантов пенициллина

Панель А демонстрирует, что пенициллин и β-лактамы имеют в структуре сходное β-лактамное кольцо (розовый цвет), отличаясь при этом соседними кольцами и боковыми цепями R-группы: цепью R1 (в положении C7 β-лактамного кольца) и R2 (в положении C3 β-лактамного кольца). Пенициллины из группы β-лактамов имеют только одну R1 группу. Боковая цепь R1, общая для некоторых пенициллинов и цефалоспоринов, является основной причиной перекрестной аллергии. Клавулановая кислота, β-лактам, также является ингибитором β-лактамазы; во многих странах она комбинируется с амоксициллином для расширения спектра действия последнего. Клавулановая кислота способна провоцировать селективные IgE-опосредованные реакции. Панель В демонстрирует, что препараты пенициллинового ряда спонтанно расщепляются, образуя главный аллергенный детерминант (пенициллоил) и несколько малых аллергенных эпитопов, наиболее важными из которых являются исходный пенициллин, пенициллоат и пениллоат.

Продолжение на стр. 40.



M. Castells, D. A. Khan, E.J. Phillips, США

# Аллергия на пенициллин

Продолжение. Начало на стр. 39.

(Th2), которые затем продуцируют ИЛ-4 и ИЛ-13, индуцирующие дифференцировку В-клеток в плазматические клетки, секретирующие пенициллин-специфические IgE, связывающиеся, в свою очередь, с Fc-эпсилон рецепторами на поверхности базофилов и тучных клеток. При стимуляции пенициллин, поливалентно перекрестно связанный с Fc-эпсилон рецепторами, связывается с IgE антителами, что индуцирует дегрануляцию тучных клеток и высвобождение растворимых медиаторов воспаления (триптазы, гистамина, простагландинов, лейкотриенов), обуславливающих клиническую манифестацию анафилаксии.

Отсроченные реакции (рис. 2) часто объясняются моделями, предусматривающими нековалентное связывание, например

моделью фармакологического взаимодействия/изменения специфичности пептида HLA. Общие фенотипы АП включают в себя реакции, развивающиеся в течение 1-6 ч после воздействия (крапивница, анафилаксия), и реакции, возникающие позже 6 ч от момента приема одной/нескольких доз препарата (макулопапулезная экзантема). К отсроченным Т-клеточным опосредованным реакциям с системными проявлениями относятся тяжелые кожные реакции: ОГЭП, МИРЭСП, ССД-ТЭН (рис. 2).

## Диагноз IgE-опосредованной АП

Спустя много лет широкого клинического применения антибиотиков пенициллинового ряда идентифицированы антигенные детерминанты пенициллина для определения популяции пациентов высокого риска развития аллергических реакций

и анафилаксии. Первоначально в качестве диагностического средства использовался главный детерминант (пенициллоил полилизин), являющийся пенициллоилом, связанным с лизином для стабилизации; использование смеси малых детерминантов с этой целью началось в начале 1960-х гг. (рис. 1Б). В проспективном исследовании (1971) анализировали применение пенициллиновых кожных проб с пенициллоилом полилизином и смесью малых детерминантов у непроизвольно отобранных стационарных больных, имевших показания для приема пенициллина. Идентифицировано 54 пациента с отягощенным анамнезом на гиперчувствительность к пенициллину, но с отрицательными кожными пробами; всем больным проводилась терапия пенициллином. Впоследствии только у 1 пациента развилась аллергическая реакция (крапивница и артралгии в течение 24 после введения препарата). На основании результатов этого и других исследований положительное прогностическое значение кожных проб с пенициллином с вышеуказанными реагентами составляет 50-75%, отрицательное прогностическое значение превышает 93%.

## Пенициллиновые кожные пробы для IgE-опосредованных реакций

Медикаментозная провокация с пенициллином считается эталонным тестом для оценки толерантности. Провокации могут проводиться посредством увеличения дозы препарата с течением времени (например, 1/10 дозы каждые 30 мин, через 1 ч – полная доза) или введением одной полной дозы с последующим наблюдением в течение 1 ч. В большинстве недавно опубликованных исследований, изучавших пенициллиновые кожные пробы, анализировали их отрицательное прогностическое значение. В настоящее время отрицательное прогностическое значение полного набора главного и малых детерминантов оценивается примерно в 98%, частота ложноотрицательных / легких кожных реакций после пенициллиновой провокации составляет 2-3%.

В Европе и Австралии селективная сенсibilизация к аминокислотам пенициллина, клавулановой кислоте у пациентов с отрицательными результатами кожных проб с применением пенициллоила полилизина и смеси малых детерминантов регистрируется несколько чаще (здесь все эти реагенты коммерчески доступны), чем в США. Реакции, обусловленные боковыми цепями, менее распространены в США. Однако при использовании панели малых детерминантов амоксициллина можно получить более достоверные результаты обследования пациентов высокого риска (рис. 1Б); набор для полного тестирования в настоящее время исследуется Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA). В отсутствие повсеместной доступности этих реагентов проведение провокационной пробы с амоксициллином после получения отрицательного результата кожной пробы с пенициллоилом полилизином и бензилпенициллином считается приемлемым методом изучения вероятности возникновения IgE-опосредованной реакции на амоксициллин и другие пенициллины (пациенты с тяжелыми или недавними IgE-опосредованными реакциями исключаются из тестирования).

## Тестирование для обнаружения отсроченной АП

Кожные тесты для выявления отсроченных реакций на пенициллины включают проведение накожной пробы, отсроченной инъекции и внутрикожной пробы (рис. 3).

Пенициллин и его главный, малые антигенные детерминанты проникают в эпидермис (при проведении накожного теста, кожной инъекционной пробы) или дерму (внутрикожный тест) и взаимодействуют ковалентно/нековалентно с белками кожи, формируя антигенные конъюгаты, которые распознаются антиген-презентирующими клетками, представляющими основной комплекс гистосовместимости I или II типа. Впоследствии это приводит к пролиферации CD4+ Т-клеток и/или CD8+ Т-клеток, способствуя локальному высвобождению цитокинов и развитию воспалительной реакции.

В рамках проспективного 3-летнего многоцентрового исследования определяли чувствительность аппликационной кожной пробы в идентификации дефекта, вызвавшего тяжелые кожные лекарственно-индуцированные реакции; установлено, что чувствительность отсроченного внутрикожного теста может превосходить таковую аппликационной кожной пробы, особенно для макулопапулярной экзантемы, МИРЭСП, ОГЭП. Аппликационный тест имеет малую чувствительность для ССД-ТЭН (<40%), а отсроченное внутрикожное тестирование не рекомендовано в связи с наличием сообщений о развитии первоначальных аллергических реакций.

Изучение in vitro отсроченных реакций доступно только в научно-исследовательских или специализированных центрах, их чувствительность и специфичность зависят от используемого медикамента и выбранного теста. Данные исследования проводят, воздействуя исследуемым препаратом на лимфоциты пациента. К таким исследованиям относят тест трансформации лимфоцитов (в ходе которого измеряют пролиферацию Т-клеток пациента в течение 5-7 дней), иммуносорбентный тест с иммобилизованными ферментами (ELISPOT; выявляют антиген-специфичные, цитокин-продуцирующие клетки после 24 ч инкубации с полиморфноядерными кровяными клетками). Оба теста проводятся в присутствии исследуемого препарата.

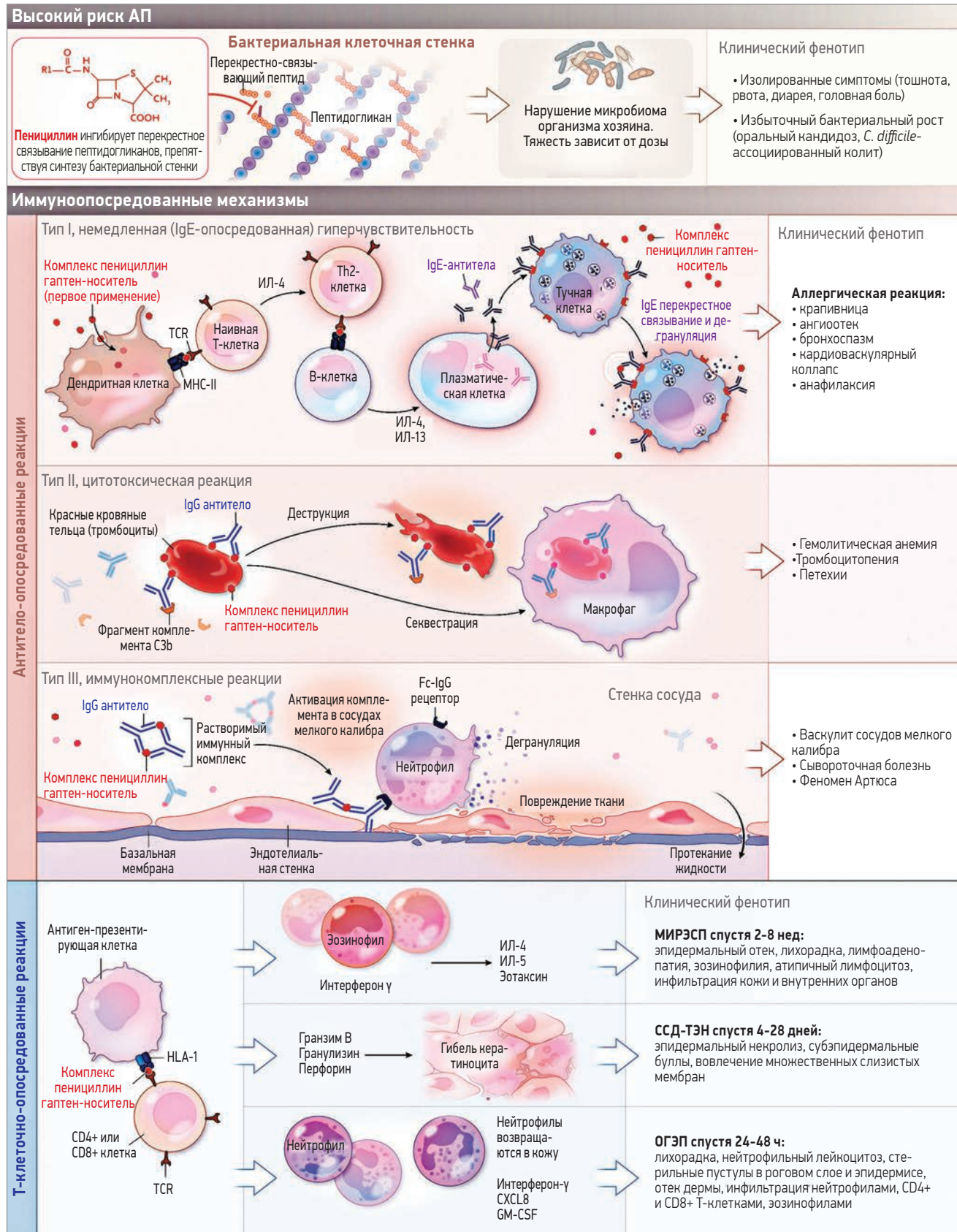


Рис. 2. Клинические проявления и механизмы развития побочных реакций при приеме пенициллинов

Пенициллин ингибирует синтез бактериальных клеток и специфических бактериальных мишеней; он воздействует на микробиом организма-хозяина и может спровоцировать избыточный бактериальный рост (*C. difficile*-ассоциированный колит, оральный кандидоз). Клинически значимые иммуноопосредованные реакции, ассоциированные с пенициллинами, являются, как правило, антитело- или Т-клеточно-опосредованными. Пенициллины представляют собой гаптены, ковалентно связывающиеся с лизином в сывороточных белках и белках клеточной стенки. К антитело-опосредованным реакциям на пенициллин относятся немедленные, IgE-опосредованные реакции (Гелла-Нумбса I типа), для возникновения которых необходимы предварительное воздействие и сенсibilизация. Пенициллин-специфические IgE связываются с высокоаффинными IgE-рецепторами тучных клеток, перекрестно связанными с пенициллином, приводя к активации тучных клеток, высвобождению медиаторов (триптазы и гистамина), появлению клинических симптомов (крапивница, бронхоспазм, гипотензия, анафилаксия). В реакциях II типа антитела / иммунные комплексы нацелены на структуры клеточных мембран эритроцитов, лейкоцитов или тромбоцитов, что приводит к деструкции клеток / секвестрации и развитию гемолитической анемии / тромбоцитопении. При реакциях III типа антитела, образующиеся в течение 4-10 дней, реагируют с белком, переносящим пенициллин, формируя растворимые иммунные комплексы. Активация комплемента и оседание его в малых сосудах обуславливают стимуляцию нейтрофилов через Fc-IgG рецептор, что способствует высвобождению протеолитических ферментов, повреждению тканей, местному сосудистому воспалению (вакулит мелких сосудов, сыровоточная болезнь). Т-клеточно-опосредованные реакции развиваются спустя >6 ч после введения пенициллина или во время курса терапии, предусматривающего введение нескольких доз. Антиген-презентирующие клетки связываются с пептидами лекарственного средства и представляют их антиген-связывающему углублению на HLA для распознавания Т-клеточными рецепторами (TCR) CD4+ или CD8+ Т-клеток, что приводит к активации Т-клеток и высвобождению цитокинов, хемокинов. МИРЭСП, как правило, развивается спустя 2-8 нед после введения пенициллина и ассоциирована с лихорадкой, лимфаденопатией, эозинофилией, атипичным лимфоцитозом, инфильтрацией кожи и внутренних органов (печени, почек, легких, сердца) CD4+ и CD8+ Т-клетками и эозинофилами. Вовлечение одного органа, например лекарственно-индуцированное поражение печени (ЛИПП) и острый интерстициальный нефрит (ОИН), ассоциировано с приемом пенициллинов. ССД-ТЭН представляет собой тяжелое, чрезвычайно болезненное появление пузырей спустя 4-28 дней после приема препарата; заболевание является CD8+ Т-клеточно-зависимым. ОГЭП развивается в течение 24-72 ч после приема аминопенициллина, сопровождается лихорадкой, нейтрофильным лейкоцитозом, стерильными пустулами с локализацией последних на сгибательных поверхностях. Примечание. GM-CSF – гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующий фактор, MHC-II – главный комплекс гистосовместимости II класса.



Оптимальная клиническая тактика для нивелирования АП

Различные методы использовались для преодоления АП как у стационарных, так и у амбулаторных больных (рис. 3). Они проводились с участием клинических фармацевтов, прошедших специальное обучение, и пациентов с отягощенным анамнезом в отношении АП и высокой вероятностью назначения антибиотиков, а также с применением специфических алгоритмов для обнаружения АП, пенициллиновых кожных тестов, телемедицинских консультаций (в связи с нехваткой аллергологов). Систематический обзор стационарного определения АП, в том числе в условиях отделений интенсивной терапии, подтвердил безопасность и эффективность данного подхода в преодолении АП; в 95% случаев получены отрицательные результаты кожных проб. Относительно недавно разработаны руководства для практикующих врачей (не аллергологов) по использованию антибиотиков у пациентов, в медицинских картах которых имеется пометка «АП». Эти рекомендации предусматривают оценку риска на основании данных клинического анамнеза, времени и фенотипа реакции, ассоциированных заболеваний.

Снятие маркировки «АП» проводится по результатам перорального/внутривенного введения тестовых доз, провокаций у пациентов низкого риска и по результатам кожных тестов у больных высокого риска. В когортном исследовании, сравнивавшем пенициллиновые кожные тесты, компьютеризованное ведение с обычной тактикой, показано, что использование обоих указанных подходов сопровождалось более частым применением цефалоспоринов III и IV поколения. Такие способы преодоления АП способствуют рационализации антибактериальной терапии, но не приводят к систематическому удалению пометки «АП».

Обследование на АП в амбулаторных клиниках и использование предупредительных пометок в электронных медицинских записях облегчают предоперационную оценку АП. Проведение провокации амоксицилином без предварительного выполнения пенициллиновых кожных тестов ассоциировалось с низкой заболеваемостью в когорте морских пехотинцев с отягощенным анамнезом по селективной АП, а также у детей с анамнестически низким риском АП. Необходимо проведение более масштабных исследований для оценки безопасности этого подхода в других популяциях.

Десенсибилизация к пенициллину

Пациенты с IgE-зависимой АП (в том числе с анафилаксией), нуждающиеся в приеме пенициллина как препарата первой линии терапии, являются кандидатами для проведения быстрой десенсибилизации (рис. 3, табл.).

Первая десенсибилизация к пенициллину (приписываемая О'Доновану и осуществленная во время Второй мировой войны) проведена посредством добавления возрастающего количества перорального пенициллина в молоко до достижения целевой дозы без возникновения побочных эффектов у солдата, ранее имевшего анафилактическую реакцию на внутримышечное введение пенициллина. С тех пор внутримышечную, внутривенную и пероральную десенсибилизацию успешно проводили многим пациентам. Механизмы быстрой десенсибилизации изучались в экспериментальных исследованиях (в линиях клеток, у лабораторных животных), что привело к разработке клинических протоколов. В 2009 г. Legere и соавт. успешно десенсибилизировали 15 пациентов с муковисцидозом с объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду <1 л, включая пациента, перенесшего десенсибилизацию во время трансплантации легких, используя стандартный 12-ступенчатый 3-болюсный протокол, согласно которому концентрация вещества в каждом болюсе возрастает в 10 раз, а дозы удваиваются каждые 15 мин до достижения

| Таблица. Протокол пероральной десенсибилизации к пенициллину |                         |                   |                             |         |                           |           |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------|-----------------------------|---------|---------------------------|-----------|
| Шаг                                                          | Разведение пенициллина* | Необходимый объем | Вводимая доза пенициллина** |         | Суммарная принятая доза** |           |
|                                                              | мг/мл                   | мл                | мг                          | Ед      | мг                        | Ед        |
| 1                                                            | 0,5                     | 0,1               | 0,05                        | 80      | 0,05                      | 80        |
| 2                                                            | 0,5                     | 0,2               | 0,1                         | 160     | 0,15                      | 240       |
| 3                                                            | 0,5                     | 0,4               | 0,2                         | 320     | 0,35                      | 560       |
| 4                                                            | 0,5                     | 0,8               | 0,4                         | 640     | 0,75                      | 1200      |
| 5                                                            | 0,5                     | 1,6               | 0,8                         | 1280    | 1,55                      | 2480      |
| 6                                                            | 0,5                     | 3,2               | 1,6                         | 2560    | 3,15                      | 5040      |
| 7                                                            | 0,5                     | 6,4               | 3,2                         | 5120    | 6,35                      | 10 160    |
| 8                                                            | 5                       | 1,2               | 6,0                         | 9600    | 12,35                     | 19 760    |
| 9                                                            | 5                       | 2,4               | 12,0                        | 19 200  | 24,35                     | 38 960    |
| 10                                                           | 5                       | 4,8               | 24,0                        | 38 400  | 48,35                     | 77 360    |
| 11                                                           | 50                      | 1,0               | 50,0                        | 80 000  | 98,35                     | 157 360   |
| 12                                                           | 50                      | 2,0               | 100,0                       | 160 000 | 198,35                    | 317 360   |
| 13                                                           | 50                      | 4,0               | 200,0                       | 320 000 | 398,35                    | 637 360   |
| 14                                                           | 50                      | 8,0               | 400,0                       | 640 000 | 798,35                    | 1 277 360 |

Примечание. Десенсибилизация показана пациентам высокого риска АП, у которых имеется АП согласно результатам проведенных кожных/провокационных проб, если они нуждаются в приеме пенициллина как препарата 1-й линии терапии. Десенсибилизация к пенициллину может проводиться перорально, внутривенно, внутримышечно, подкожно. Для перорального и других способов рекомендуются двойные дозы с 15- и 30-минутным интервалом между дозами (15 мин между дозами в 14-ступенчатом пероральном протоколе). При использовании данного протокола появление легких реакций не является противопоказанием к завершению десенсибилизации (они имеют место у 20% пациентов). Анафилаксия развивается редко (<1% пациентов), целевая доза достигается более чем у 99% пациентов, включая больных с исходными анафилактическими реакциями. Протокол может использоваться для всех пероральных пенициллинов. \* Разведение 1:100 (шаг 1-7) и 1:10 (шаг 8-10) производится исходя из конечной концентрации (шаг 11-14) 250 мг на 5 мл (50 мг/мл) перорального раствора. \*\* Дозы указаны как в миллиграммах, так и в эквивалентных единицах (1 Ед пенициллина соответствует 0,0006 мг).

целевой дозы на протяжении 6 ч. Этот и другие протоколы использовались для внутривенной и пероральной десенсибилизации (табл.) со 100% успехом, позволяющим ввести целевую и поддерживающие дозы препарата. Десенсибилизация имеет временный эффект, который длится как минимум 2 интервала для введения лекарств, после чего необходимо снова проводить десенсибилизацию. Эмпирическая десенсибилизация при отсутствии положительных кожных тестов не дает ответа на вопрос, действительно ли у пациента имеет место АП, поэтому необходимо дальнейшее обследование для выявления АП, которое рекомендуется провести по окончании курса лечения пенициллином.

Выводы

Распространенность как IgE-опосредованных, так и не-IgE-опосредованных реакций не возросла на протяжении последних 50 лет, а маркировка «АП» имеет серьезные последствия как для пациента, так и для общественного здравоохранения. Несмотря на то что многие пациенты имеют пометку «АП» в медицинских картах, более 95% из них могут безопасно принимать пенициллин при условии проведения надлежащего и безопасного обследования. АП сохраняется с течением времени; использование чувствительных и специфических методик для выявления пациентов с истинной АП должно стать приоритетом для органов здравоохранения, который может быть

реализован посредством специальных десенсибилизирующих алгоритмов и программ. Со временем можно ожидать, что удаление маркировки у пациентов, не имеющих больше АП, позволит контролировать использование альтернативных дорогостоящих антибиотиков и уменьшить ассоциированную заболеваемость, смертность, снизить рост микроорганизмов, резистентных к пенициллину и β-лактамам. Защита пациентов, действительно имеющих АП, при помощи точной диагностики, правильной маркировки и, при необходимости, десенсибилизации должна стать следующим шагом на пути к повышению безопасности персонализированной медицины и качества медицинской помощи. Тщательно анализируя данные анамнеза и определяя степень риска с целью выявления больных без IgE-опосредованной аллергии, пациентов низкого риска, лица, оказывающие медицинские услуги, могут сыграть ключевую роль в смягчении последствий огромного индивидуального и общественного бремени, ассоциированного с АП.

Статья печатается в сокращении.

Castells M., Khan D.A., Phillips E.J. Penicillin Allergy. N Engl J Med. 2019;381:2338-51.

Перевела с англ. Татьяна Можина

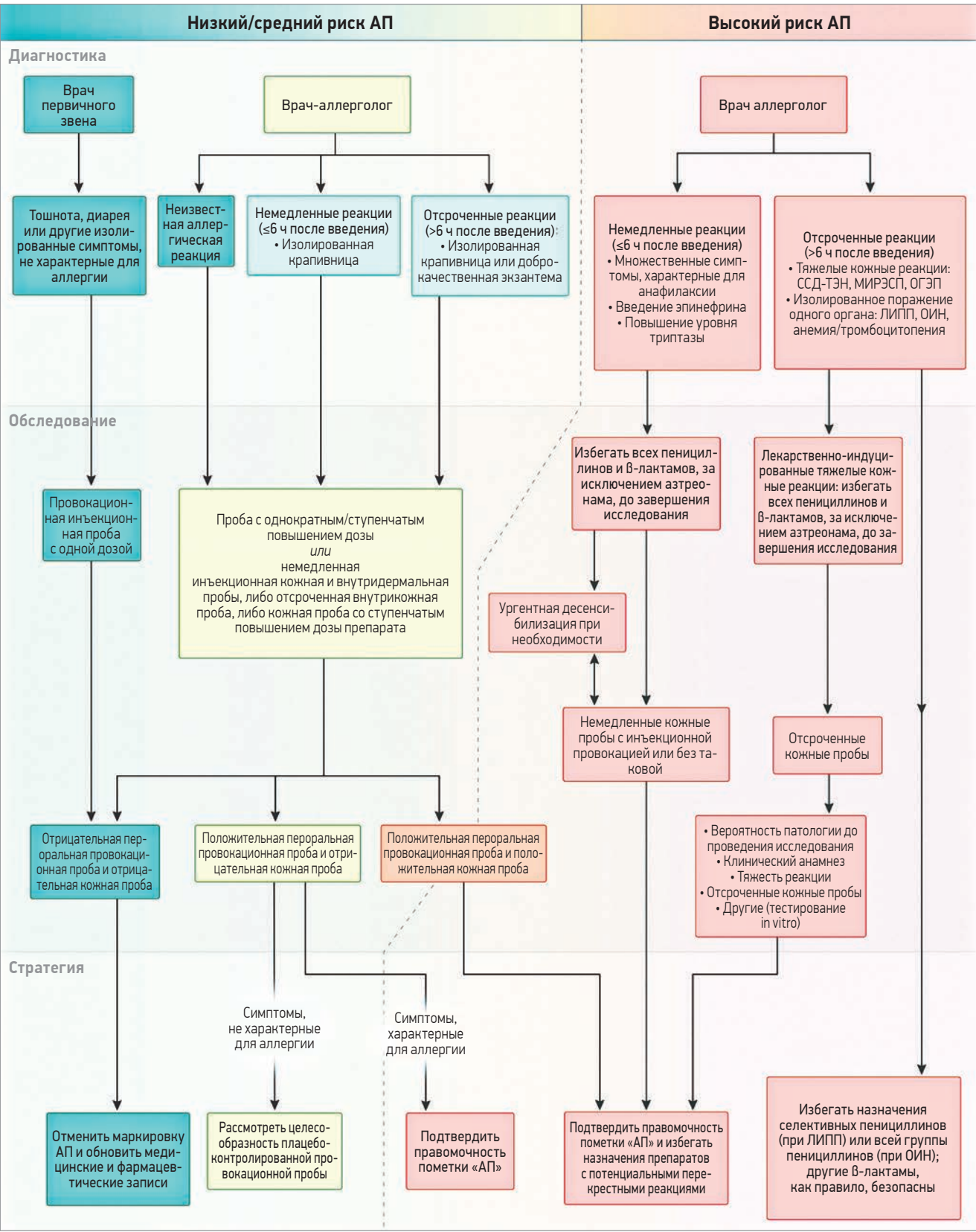


Рис. 3. Стратегия исключения АП и оценки риска безопасности препарата

Определение риска может облегчить обследование пациентов, в медицинских картах которых есть пометка «АП». Описаны нюансы ведения пациентов с низким (синий), средним (желтый) и высоким (красный) риском. Стратегия исключения АП у пациентов низкого и среднего риска: к пациентам низкого риска относят больных с отягощенным анамнезом по появлению изолированных жалоб после применения пенициллина (тошнота, понос, головная боль), а также больных с отдаленной реакцией / неутвержденными анамнестическими данными в отношении АП. К пациентам низкого/среднего риска относят больных с изолированными симптомами (немедленная/отсроченная крапивница, легкая/среднетяжелая отсроченная экзантема). При получении отрицательных результатов кожных проб и пероральной провокационной пробы пометку об АП с медицинской карты можно удалить. Пациентов низкого риска с отрицательными кожными тестами и положительной пероральной провокационной пробой следует стратифицировать на основании результатов пероральной провокационной пробы. Стратегия безопасного приема лекарства у больных высокого риска с немедленными реакциями и множественными симптомами, которые свидетельствуют о тяжелой IgE-опосредованной реакции / анафилаксии (крапивница, ангионевротический отек, гиперемия, обструктивный синдром, гипотензия): к больным высокого риска относят пациентов с задокументированным повышением уровня триптазы у лиц, которым вводили эпинефрин. Если до формального завершения обследования на аллергию возникла необходимость использовать пенициллин или другой β-лактамы как препарат выбора, следует провести десенсибилизацию. К отсроченным реакциям высокого риска относят тяжелые кожные реакции (МИРЭСП, ССД-ТЭН, ОГЭП) и реакции со стороны отдельных органов: ЛИПП, ОИН, гематологическую патологию (анемия/тромбоцитопения). В случае тяжелых лекарственно-индуцированных кожных реакций следует избегать применения всех β-лактамов, за исключением азтреонама. При изолированном поражении органов рекомендован персонализированный подход, поскольку может иметь место селективная реакция на конкретный препарат или класс лекарственных средств (ЛИПП на флуоксацетин, ОИН на полусинтетический пенициллин).



# Роль захищених цефалоспоринов у лікуванні інфекцій нижніх дихальних шляхів

**На сьогодні інфекції нижніх дихальних шляхів (ІНДШ), а саме пневмонії, є однією з головних причин високого рівня захворюваності та смертності від інфекційних захворювань у світі. Так, на респіраторну бактеріальну інфекцію, що є найпоширенішим показанням до призначення антибактеріальних лікарських засобів, припадає приблизно 80-90% випадків ІНДШ.**

## Фактори, що впливають на вибір антибактеріального засобу

Антибіотикотерапія (АБТ) вважається єдиним раціональним методом лікування бактеріальних пневмоній і зазвичай призначається емпірично з огляду на анамнез, клінічну картину й епідеміологічну ситуацію. Вибір оптимального етіотропного протимікробного препарату залежить насамперед від умов виникнення інфекції. Відповідно до цього пневмонії класифікують на позагоспітальні та госпітальні, етіологія збудників яких істотно відрізняється. Необхідно відзначити також важливість виявлення супутньої патології та певних факторів ризику, котрі можуть бути асоційовані з певними збудниками пневмоній.

Найпоширенішими причинами негоспітальної пневмонії різного ступеня тяжкості та в різних вікових групах є *Streptococcus pneumoniae* (пневмокок) і атипові збудники. Однак останнім часом спостерігається зростання частоти ІНДШ, спричинених бактеріями з високим потенціалом резистентності до протимікробних засобів, такими як *Staphylococcus aureus* (зокрема, метицилінрезистентний золотистий стафілокок – МРЗС) і грамнегативні мікроорганізми (*Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, представники сімейства *Enterobacteriaceae*).

Розвиток внутрішньолікарняної пневмонії частіше асоціюється з такими патогенами, як *P. aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* й акінетобактерії (*Acinetobacter*). Окрім того, наявна тенденція до зростання ролі внутрішньолікарняних і позалікарняних штамів МРЗС у розвитку нозокоміальних пневмоній (Allen M. et al., 2008).

Відповідно до останніх настанов Національного інституту здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE, 2019), для призначення раціонального режиму АБТ у хворих на позалікарняну чи нозокоміальну пневмонію необхідним є оцінювання ступеня тяжкості захворювання. Так, у разі надання первинної медичної допомоги з цією метою використовують шкалу CRB65, вторинної – шкалу CURB65. У всіх пацієнтів перед призначенням АБТ необхідно з'ясувати основні дані, котрі можуть свідчити про наявність резистентності збудників до певних груп антибактеріальних засобів. Окрім того, при внутрішньолікарняній пневмонії слід зв'язати на тяжкість захворювання та тривалість перебування в стаціонарі до моменту виникнення хвороби, ризик розвитку ускладнень (наприклад, наявність супутньої патології легень або імуносупресії). Емпіричну АБТ необхідно застосувати не пізніше ніж за 4 год після встановлення діагнозу пневмонії. У разі високої ймовірності сепсису чи за наявності у хворого одного з критеріїв високого ризику розвитку сепсису антибіотики необхідно застосувати протягом 1 год.

## Переваги застосування цефалоспоринов у лікуванні пневмоній

Одними з найефективніших антибактеріальних засобів, які широко використовуються для лікування позагоспітальних і нозокоміальних пневмоній, є цефалоспоринов. Вони належать до препаратів першого вибору при веденні пацієнтів із тяжким перебігом пневмонії (наприклад, із симптомами сепсису) чи при високому ризику антибіотикорезистентності.

Цефалоспоринов є β-лактамними антибіотиками з широкою протимікробною активністю, доведеною клінічною ефективністю та сприятливим профілем безпеки. Їхня бактерицидна дія зумовлена пригніченням ферментів клітинної стінки сприйнятливих бактерій – тим самим порушується синтез білків клітини. Крім того, цефалоспоринов мають хороші фармакокінетичні показники, зокрема здатність проникати в більшість тканин і рідин організму, особливо під час запальних процесів.

Усього виділяють п'ять поколінь цефалоспоринов, які мають різний спектр антибактеріальної дії, структуру та стійкість до β-лактамаз. Так, препарати I покоління чинять бактерицидну дію головним чином щодо грампозитивних мікроорганізмів. Препарати I та II покоління характеризуються високою активністю щодо β-лактамаз пневмококів, III та IV покоління – щодо грамнегативних бактерій.

Цефоперазон – ін'єкційний цефалоспорин III покоління, що активний стосовно більшості грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів.

Комбінація цефалоспоринов із сульбактамом дозволяє розширити антимікробний спектр дії за рахунок грамнегативних бактерій і появи додаткової активності проти госпітальних штамів.

Важливо зазначити, що деякі цефалоспоринов III покоління, а саме цефтазидим і захищені цефалоспоринов (цефоперазон/сульбактам), мають високу антипсевдомональну активність. Отож застосування зазначених препаратів відіграє вирішальну роль у комбінованій АБТ підозрюваної чи підтвердженої бактеріальної пневмонії, спричиненої *P. aeruginosa*.

Головним недоліком цефалоспоринов є відсутність активності щодо атипових збудників позагоспітальних пневмоній та ентерококів. Відзначається також низька активність стосовно МРЗС (за винятком цефтароліну та цефтобіпролу) й анаеробних грамнегативних бацил (окрім цефотетану та цефотоксину).

Перевагами застосування цефалоспоринов при веденні пацієнтів із пневмонією на різних ланках медичної допомоги є їх добра переносимість, низький рівень токсичності й, відповідно, низький ризик небажаного впливу. До суттєвих побічних реакцій, які можуть виникати на тлі застосування цефалоспоринов, належать насамперед прояви алергії.

Частота виникнення реакцій гіперчутливості на тлі застосування цефалоспоринов є значно нижчою порівняно з пеніциліновими лікарськими засобами. Проте приблизно 10% хворих, у котрих в анамнезі відзначалася анафілаксія стосовно пеніцилінів, мають високий ризик розвитку перехресних реакцій гіперчутливості до цефалоспоринових антибіотиків.

Деякі пацієнти можуть скаржитися на місцевий біль при внутрішньом'язовому (в/м) введенні засобу, котрого можна уникнути шляхом розведення антибіотика розчином лідокаїну. Натомість при повільному внутрішньовенному (в/в) (протягом 2-4 хв) введенні цефалоспоринов частота розвитку флебітів була низькою – менш як 1%.

Небажаний вплив на шлунково-кишковий тракт спостерігається переважно при пероральному застосуванні цефалоспоринов – приблизно у 2% випадків.

Варто відзначити легкість і зручність дозування цефалоспоринов. До того ж їх можна застосовувати в поєднанні з іншими антибіотиками, що є значною перевагою при лікуванні тяжких пневмоній і пневмоній, спричинених резистентними штамми бактерій.

## Менеджмент позагоспітальної пневмонії: значення цефалоспоринов

Висока протимікробна активність цефалоспоринов щодо *S. pneumoniae* є причиною їх широкого застосування з метою емпіричного лікування хворих на позагоспітальну пневмонію. Крім того, ці препарати належать до засобів першого вибору при веденні пацієнтів із тяжким перебігом пневмонії (наприклад, із симптомами сепсису) та/або при високому ризику інфекції, зумовленої антибіотикорезистентними штамми бактерій.

Згідно з оновленими рекомендаціями Американського торакального товариства (ATS) та Американського товариства з інфекційних хвороб (IDSA), лікування амбулаторних хворих на позагоспітальну пневмонію передбачає альтернативне застосування цефалоспоринов II або III покоління разом із пероральним прийомом макролідів у таких випадках:

- хворі із супутньою патологією;
- пацієнти, котрі приймають імунодепресанти;
- особи, в яких застосовували антибіотики протягом останніх 3 міс та/або з іншими факторами ризику інфекції, спричинених резистентними штамми *S. pneumoniae*.

Госпіталізацію необхідно здійснювати за умови помірного чи тяжкого перебігу позалікарняної пневмонії. У разі стаціонарного ведення хворих рекомендується комбіноване лікування макролідами разом із такими цефалоспориновими антибіотиками, як цефотаксим або цефтріаксон. Натомість схема АБТ у пацієнтів, які потребують лікування у відділенні інтенсивної терапії, передбачає застосування цефотаксиму/цефтріаксону в комбінації з макролідами чи респіраторними фторхінолонами. Згідно з Уніфікованим протоколом надання медичної допомоги дорослим хворим на негоспітальну пневмонію, у госпіталізованих пацієнтів із середньотяжким і тяжким перебігом захворювання рекомендоване застосування парентеральних антибіотиків.

У всіх випадках позагоспітальної пневмонії тривалість терапії має становити не менш ніж 5 днів. Якщо у пацієнта спостерігається відсутність лихоманки від 48 до 72 год і немає жодних ознак ускладнень, розглядають питання щодо завершення лікування. Крім того, при парентеральному застосуванні антибактеріальних засобів рекомендується щоденний

огляд пацієнтів. Досягнення гемодинамічної стабільності, покращення загального клінічного стану, змога ковтати пероральні препарати та відсутність порушення функції шлунково-кишкового тракту є ознаками, котрі дозволяють перевести пацієнта на пероральну АБТ.

## Застосування цефалоспоринов у хворих на госпітальну пневмонію

Завдяки широкому спектру протимікробної активності цефалоспоринов щодо ключових збудників нозокоміальної пневмонії їх роль у терапії пацієнтів зазначеного профілю не викликає жодного сумніву.

Відповідно до рекомендацій NICE щодо призначення антибактеріальних засобів у хворих на госпітальну пневмонію (2019), цефалоспоринов III покоління (цефтріаксон і цефтазидим) є парентеральними антибіотиками першого вибору в пацієнтів із тяжким перебігом пневмонії, симптомами сепсису чи високим ризиком інфекції, спричиненої резистентними штамми мікроорганізмів.

Емпірична АБТ завжди має бути адаптована до місцевих особливостей стійкості бактерій. Призначення парентеральних антибіотиків необхідно переглянути через 48 год і залежно від стану пацієнта перейти на пероральне їх застосування впродовж 5 днів із подальшим переглядом терапії.

## Проблема резистентності до цефалоспоринов

Актуальним питанням сучасної медицини є розвиток резистентності великої кількості збудників до значного числа антибактеріальних засобів. Основною причиною цього є наявність вільного доступу населення до протимікробних препаратів та їх неправильне застосування – недотримання ефективних доз і тривалості курсу лікування.

Неефективність бактерицидної дії багатьох груп антибіотиків зумовлена виникненням нових штамів бактерій, які здатні продукувати β-лактамази. Це стало причиною резистентності багатьох мікроорганізмів не тільки до цефалоспоринових, а й до інших β-лактамних антибіотиків.

Яскравим прикладом є виникнення резистентних штамів стрептококів, які донедавна вважалися мікроорганізмами з високою чутливістю до цефалоспоринов. Глобальна проблема набутої резистентності цих бактерій зумовлена поширенням і нерациональним застосуванням протимікробних засобів. Так, відомі випадки виділення окремих штамів стрептококів групи B та viridans, резистентних до цефалоспоринов I-III поколінь.

Унаслідок цього застосування цефалоспоринов у клінічній практиці поступово втрачало ефективність. Вирішенням проблеми стало використання β-лактамних антибіотиків у поєднанні з інгібіторами β-лактамаз, серед яких високоефективним є сульбактам. Комбінування цих лікарських засобів розширює можливості АБТ та є запорукою успішного лікування ІНДШ, спричинених резистентними штамми бактерій.

Поєднане застосування цефалоспоринових антибіотиків (цефтріаксон або цефоперазон) із сульбактамом продемонструвало позитивний клінічний ефект у багатьох клінічних дослідженнях. За даними J. Xia та співавт., комплексне застосування цефоперазону/сульбактаму разом з іншими протимікробними лікарськими засобами мало синергичний і адитивний бактериостатичний вплив на карбапенемрезистентний штам *A. baumannii*. Слід також зазначити, що використання комбінації цефтріаксон/сульбактам у терапії інфекцій, зумовлених резистентними штамми мікроорганізмів, характеризувалося аналогічною ефективністю при мінімальній побічній дії порівняно з комбінацією цефоперазон/сульбактам.

На фармацевтичному ринку України доступними препаратами захищених цефалоспоринов є Цефопектам (цефоперазон/сульбактам), Цефободид (цефоперазон) і Цефтрактам (цефтріаксон/сульбактам) виробництва ПАТ НВЦ «Борщівський хіміко-фармацевтичний завод». Ці лікарські засоби досить широко застосовуються в терапії позагоспітальних і нозокоміальних пневмоній. Завдяки наявності у складі високоефективного інгібітора β-лактамаз сульбактаму препарати знайшли своє застосування в комплексному лікуванні ІНДШ, спричинених резистентними штамми мікроорганізмів.

Отже, захищені цефалоспоринов є оптимальними засобами для терапії пневмоній, зумовлених резистентними мікроорганізмами. Застосування доступних вітчизняних препаратів Цефтрактам, Цефободид і Цефопектам (ПАТ НВЦ «Борщівський хіміко-фармацевтичний завод») є передумовою успішного лікування пацієнтів зазначеного профілю.

Підготувала Лілія Нестеровська



# АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ЗАСОБИ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

## ЦЕФОБОЦИД

Цефоперазон



### ЦЕФОБОЦИД:

- висока ефективність лікування інфекцій жовчовивідних шляхів та органів черевної порожнини;
- безпечне використання при нирковій патології, особливо в умовах зниження фільтраційної здатності нирок.

### ЦЕФОПЕКТАМ:

- виражена дія на штами, чутливі до цефоперазону;
- запобігання деструкції цефоперазону дією  $\beta$ -лактамаз стійких мікроорганізмів;
- синергізм дії (зниження приблизно в 4 рази мінімальних концентрацій, що пригнічують мікроорганізми, в комбінації, порівняно з такими концентраціями для кожного компонента окремо).

## ЦЕФОПЕКТАМ

Цефоперазон + Сульбактам



## ЦЕФТРАКТАМ

Цефтріаксон + Сульбактам



### ЦЕФТРАКТАМ:

- виражена дія на штами, чутливі до цефтріаксону;
- зниження в декілька разів МІК у порівнянні з цефтріаксоном;
- найтриваліший період напіввиведення з усіх відомих цефалоспоринов III покоління.

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЦЕФОБОЦИД. Р.п. МОЗ України № UA/9239/01/01 від 06.09.2013. Склад: 1 флакон містить 1 г цефоперазону. Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Цефалоспорины III покоління. Цефоперазон. Код АТС J01D D12. Показання. Інфекції дихальних шляхів; інфекції сечовивідних шляхів; перитоніт, холецистит та інші інтраабдомінальні інфекції. Спосіб застосування та дози. Дорослі. Звичайна добова доза становить 2-4 г/добу, розподілена на рівні частини, що вводяться кожні 12 годин. Побічні реакції: анафілактичні реакції, лейкопенія, анемія, подовження протромбінового часу, псевдомембранозний коліт. КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЦЕФОПЕКТАМ Р.п. МОЗ України № UA/13412/01/01; UA/13412/01/02 від 20.01.14. Склад: 1 флакон містить: (500 мг цефоперазону + 500 мг сульбактаму) або (1 г цефоперазону + 1 г сульбактаму). Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Цефалоспорины III покоління. Код АТС J01D D62. Показання. Інфекції дихальних шляхів; перитоніт, холецистит, холангіт; запальні захворювання органів малого тазу. Спосіб застосування та дози. Дорослі. Звичайна доза препарату становить 2-4 г на добу в /в або в /м, в еквівалентно розділених дозах кожні 12 годин. Побічні реакції: лейкопенія, зниження рівня гемоглобіну та /або гематокриту, дефіцит вітаміну К, анафілактичні реакції, кандидамікоз. КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЦЕФТРАКТАМ Р.п. МОЗ України № UA/13736/01/01; UA/13736/01/02 від 10.07.2014. Склад: 1 флакон містить 500 мг цефтріаксону + 250 мг сульбактаму або 1000 мг цефтріаксону + 500 мг сульбактаму. Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Цефалоспорины III покоління. Код АТС J01D D54. Показання. Інфекції дихальних шляхів; інфекції ЛОР-органів; інфекції шкіри та м'яких тканин; інфекції нирок та сечовивідних шляхів; гонорея; профілактика інфекцій при хірургічних втручаннях. Спосіб застосування та дози. Добова доза для дорослих і дітей віком від 12 років становить 1,5-3 г препарату 1 раз на добу. Дозу 3 г рекомендується вводити у вигляді в /в інфузії. Побічні реакції: діарея, нудота, панкреатит, шлунково-кишкова кровотеча, преципітація кальцієвих солей цефтріаксону у жовчному міхурі, підвищення білірубіну. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для лікарів та медичних установ, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

БХФЗ  ВСРР

[www.bcrr.com.ua](http://www.bcrr.com.ua)

Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»  
вул. Миру, 17, м.Київ, Україна, 03134  
Тел.: (044) 205-41-23, (044) 497-71-40





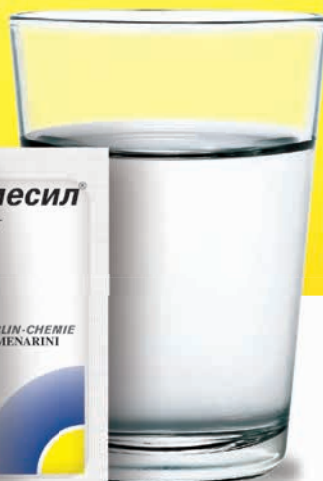
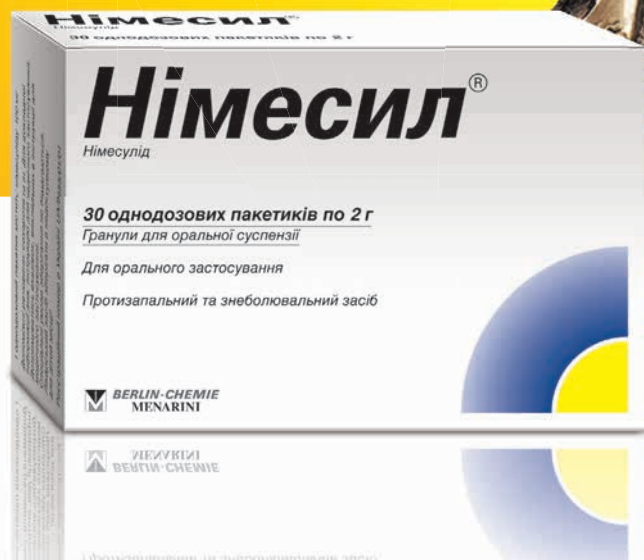
німесулід  
**Німесил**<sup>®</sup>

**ЗНОВУ СТАЄ ПРЕПАРАТОМ РОКУ<sup>2,3</sup>**



**ПАНАЦЕЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2019<sup>3</sup>**

**ПАНАЦЕЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2018<sup>2</sup>**



**НІМЕСУЛІД №1  
В УКРАЇНІ<sup>1</sup>**

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група: неселективні нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ M01A X17. Склад: 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесулід 100 мг. Показання. Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 днів. Для того, щоб мінімізувати можливі небажані побічні ефекти, потрібно застосовувати мінімально ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Рекоменується вживати після прийому їжі. Протипоказання. Відомо підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату, тяжке порушення функції нирок або печінки та інше. Побічні дії. Запаморочення, лабільність артеріального тиску, диспепсія, гіпотермія та ін. Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Німесил<sup>®</sup> від №1495 від 29.11.2017, РП №UA/9855/01/01. Виробник. Лабораторіос Менаріні С.А./Laboratorios Menarini S.A. Місцезнаходження. Альфонс XII, 587, Бадалона, Барселона, 08918 Іспанія.

1. За результатами роздрібного продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АТС-групі M01A X17 «Німесулід» за 2018–2019 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research». 2. Ежендельник «Аптека», №38(1159). – 2018. – Стр.2. «Берлін-Хемі/А. Менаріні»: успіх, перевірений роками. 3. <http://panaceja.ua/>

Код UA-NIM-07-2019-V1-print. Затверджено 27.09.2019

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89.



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**